

SÉRIE A N° 300

N° D'ORDRE :

324

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

PAR

M. Jean LAURIN

Pharmacien

1^{re} THÈSE — RECHERCHES SUR LES PRINCIPES HYPOGLYCÉMIANTS
D'ORIGINE VÉGÉTALE.

2^e THÈSE — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

23 JANV 1935

Soutenues le Janvier 1935, devant la Commission d'examen

MM. P. PORTIER..... *Président.*
M. JAVILLIER..... } *Examineurs.*
R. COMBES..... }

LES ÉDITIONS VÉGA
175, Boulevard Saint-Germain, 175
PARIS
1935

SÉRIE A N° 300

N° D'ORDRE :

324

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

PAR

M. Jean LAURIN

Pharmacien

1^{re} THÈSE - RECHERCHES SUR LES PRINCIPES HYPOGLYCÉMIANTS
D'ORIGINE VÉGÉTALE.

2^e THÈSE — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le Janvier 1935, devant la Commission d'examen

MM. P. PORTIER.....	<i>Président.</i>
M. JAVILLIER.....	} <i>Examineurs.</i>
R. COMBES.....	

LES ÉDITIONS VÉGA
175, Boulevard Saint-Germain, 175
PARIS
1935

FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen honoraire M. MOLLIARD.

Doyen C. MAURAIN, Professeur, Physique du globe.

Professeurs honoraires	H. LE CHATELIER.	LÉON BRILLOUIN.	AUGER.
	H. LEBESGUE.	GOURSAT.	BLAISE.
	A. FERNBACH.	WALLERANT.	DANGEARD.
	A. LEDUC.	GUILLET.	JANET
	Emile PICARD.	PECHARD.	LESPIEAU.
	Rémy PERRIER.	FREUNDLER.	MARCHIS.
			MOUTON.

PROFESSEURS

G. BERTRAND	T Chimie biologique.	A. DEBIERNE	Radioactivité.
M. CAULLERY	T Zoologie (Evolution des êtres organisés).	A. DUFOUR	T Physique (P. C. B.).
G. URBAIN	T Chimie générale.	L. DUNOYER	Op.ique appliquée.
Emile BOREL	T Calcul des probabilités et Physique mathém.	A. GUILLIERMOND	T Botanique (P. C. B.).
Jean PERRIN	T Chimie physique.	M. JAVILLIER	Chimie biologique.
H. ABRAHAM	T Physique.	L. JOLEAUD	Paléontologie.
E. CARTAN	T Géométrie supérieure.	ROBERT-LÉVY	Zoologie.
M. MOLLIARD	T Physiologie végétale.	F. PICARD	Zoologie (Evolution des êtres organisés).
L. LAPICQUE	T Physiologie générale.	Henri VILLAT ...	T Mécanique des fluides et applications.
E. VESSIOT	T Mécanique analytique et mécanique céleste.	Ch. JACOB	T Géologie.
A. COTTON	T Recherches physiques.	P. PASCAL	T Chimie minérale.
J. DRACH	T Analyse supérieure.	M. FRÉCHET	T Calcul des Probabilités et Physique mathématique
Charles FABRY...	T Physique.	E. ESCLANGON ..	T Astronomie.
Charles PÉREZ...	T Zoologie.	Mme RAMART-LUCAS	Chimie organique.
LÉON BERTRAND..	T Géologie structurale et géologie appliquée.	H. BÉGHIN	T Mécanique physique expérimentale.
N***	T Théories chimiques.	FOCH	Mécanique expérimentale des fluides.
P. PORTIER	T Physiologie comparée.	PAUTHENIER	Physique (P. C. B.).
E. RABAUD	T Biologie expérimentale.	DE BROGLIE	T Théories physiques.
M. GUICHARD....	Chimie minérale.	CHRÉTIEN	Optique appliquée.
Paul MONTEL ...	T Théorie des fonctions et Théorie des transformations.	P. JOB	Chimie générale.
P. WINTREBERT..	T Anatomie et histologie comparées.	LABROUSTE	Physique du Globe.
L. BLARINGHEM..	T Botanique.	PRENANT	Zoologie.
O. DUBOSCQ	T Biologie maritime.	VILLEY	Mécanique physique et expérimentale.
G. JULIA	T Application de l'analyse à la Géométrie.	BOHN	Biologie animale (P.C.B.).
C. MAUGUIN	T Minéralogie.	COMBES	Biologie végétale (P.C.B.).
A. MICHEL-LÉVY..	Pétrographie.	GARNIER	Calcul différentiel.
H. BÉNARD	T Mécanique expérimentale des fluides.	PÉRÉS	Mécanique des fluides.
A. DENJOY	T Calcul différentiel et calcul intégral.	HACKSPILL	Chimie (P. C. B.).
L. LUTAUD	T Géographie physique et géologie dynamique.	LAUGIER	Physiologie générale.
Eugène BLOCH..	T Physique théorique et physique céleste.	TOUSSAINT	Technique Aéronautique.
G. BRUHAT	Physique.	M. CURIE	Physique (P. C. B.).
E. DARMOIS	Physique.	G. RIBAUD	T Hautes températures.
		CHAZY	T Mécanique rationnelle.
		CAULT	Chimie (P. C. B.).
		CROZE	Physique.
		DUPONT	Chimie (P. C. B.).
		LANQUINE	Géologie.
		VALIRON	Mathématiques générales.

Secrétaire A. PACAUD.

Secrétaire honoraire D. TOMBECK.



A MA FEMME

A MES PARENTS

A Monsieur ALB. GORIS

Professeur à la Faculté de Pharmacie,
Directeur de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux,

*En témoignage de notre dévouement
et de notre reconnaissance.*

A Monsieur EM. PERROT

Membre de l'Académie de Médecine,
Membre de l'Académie d'Agriculture,
Membre de l'Académie des Sciences Coloniales.
Professeur à la Faculté de Pharmacie.

Hommage de respectueuse reconnaissance.

A Monsieur P. PORTIER

Membre de l'Académie de Médecine,
Professeur à la Faculté des Sciences,
Professeur à l'Institut Océanographique.

*Qui a bien voulu accepter la pré-
sidence de cette thèse.*

*Hommage de respectueuse grati-
tude.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

Si la question des hormones animales, malgré l'isolement des principes cristallisés comme l'adrénaline, l'insuline, la thyroxine, la folliculine, etc... est loin d'être résolue et encore pleine de mystères, celle des hormones végétales s'ouvre à peine et promet des réalisations fécondes.

Il n'est pas encore possible d'envisager le problème des hormones végétales dans un sens très général puisque leur présence vient d'être signalée depuis peu (J.-B. COLLIP, S. LOEWE, WENT (1) et c'est en 1933 seulement que l'on a découvert l' α -folliculine dans les noyaux de palme (2) (BUTENANDT et JACOBI) et l'auxine (3) (KÖGL) chez les végétaux, mais on peut être certain de faire œuvre utile en y apportant une contribution, si modeste soit-elle.

Sur la proposition de notre Maître, le Professeur A. GORIS, nous avons abordé une seule catégorie d'action hormonale : le pouvoir hypoglycémiant dont seraient doués un certain nombre de végétaux.

Cette propriété existe-t-elle et peut-on la rapporter à un principe isolable chimiquement défini ? Ou bien faut-il se contenter de la constater par l'analyse de ses effets ?

(1) WENT (F. A.). Wuchsstoff und Wachstum. *Rec. Trav. bot. néerl.*, 1928, **25**, p. 1. — Die Bedeutung des Wuchstoffes (Auxin) für Wachstum, photo und geotropische Krümmungen. *Naturw.* 1933, **21**, p. 1.

(2) A. BUTENANDT et H. JACOBI. Ueber die Darstellung eines Kristallisierten pflanzlichen Tokokinins (Thelykinins) und seine Identifizierung mit dem α Follikelhormon. *Zeit. Physiol. Chem.*, 1933, **218**, p. 104-112.

(3) KÖGL (F.). Die Chemie des Auxins und sein Vorkommen im Pflanzen und Tierreich. *Naturw.* 1933, **21**, p. 17.

En admettant la première hypothèse, comment pourrait-on aborder le problème de l'extraction de ce produit ?

Telles sont les directives qui nous étaient tracées.

Travail de vérification d'abord, et de recherches ensuite, sur la nature chimique du corps jouissant de cette action hypoglycémiante en vue d'en tenter l'isolement pour ne pas toujours se contenter de désigner une action physiologique sous un vocable de composé chimique encore inconnu.

C'est d'ailleurs par réaction contre cette tendance à la généralisation que nous avons abandonné au cours du travail le nom d'hormone, nous réservant de ne l'appliquer qu'à bon escient lorsque nos recherches nous auront permis de rapporter l'action hypoglycémiante à un composé de nature chimique définie.

Disons de suite que s'il n'est pas douteux que des extraits obtenus à partir d'organes végétatifs de certaines plantes (oignon, haricot), jouissent de propriétés hypoglycémiantes, il serait encore prématuré d'y voir des concurrents ou même des succédanés de l'insuline.

En effet, en dirigeant nos investigations dans diverses voies pour chercher de quelle nature chimique (glucide, lipide, protide, alcaloïde), pourrait bien être cette ou ces substances hypoglycémiantes et cela en vue de nous donner des indications pour un traitement en grand de la plante, nous avons mis rapidement en évidence un fait assez surprenant.

Si, dans certains de nos extraits végétaux, la présence non douteuse de composés guanidiniques pouvait expliquer leur action hypoglycémiante, il nous fut permis de constater que les composés glucidiques pouvaient également provoquer un déséquilibre de la glycémie.

Parmi ces composés, nous avons pu caractériser le manose et dès lors l'action de ce sucre et par extension celle

des autres *oses* sur la glycémie retint beaucoup plus notre attention que les méthodes d'extraction.

Ce fait a été parfaitement constaté chez le lapin et le chien et nous nous garderons d'en donner une explication : laissant ce soin à des physiologistes plus avertis.

Notre rôle dans cette partie de notre travail se bornera donc à signaler cette action hypoglycémiante que les physiologistes, consultés par nous, ont trouvé curieuse et inexplicable ; aussi, serions-nous heureux et en cela se borne notre ambition d'élève si notre travail pouvait être le point de départ de recherches physiologiques sur l'action de ces glucides.

Cette étude comprend trois parties :

Dans la première, nous avons rassemblé les travaux relatifs aux végétaux hypoglycémians.

La seconde comporte uniquement l'exposé de nos recherches personnelles.

Dans la troisième partie, nous formulons les hypothèses que l'on peut tirer de nos propres résultats et des résultats antérieurement exposés.

Avant d'entreprendre l'exposé de ce travail, il nous est particulièrement agréable d'adresser ici à notre Maître, M. le Professeur A. GORIS, nos sentiments de profonde gratitude.

Pendant plus de cinq années passées dans son Laboratoire, il n'a cessé de s'intéresser à nos recherches et nous avons toujours trouvé près de lui l'accueil le plus affable et les conseils les plus précieux. Qu'il soit assuré de notre profond et très respectueux attachement.

Que M. le Professeur Em. PERROT, membre de l'Académie de Médecine, que nous avons eu l'honneur de secondier plusieurs années dans la tâche très belle qu'il a entreprise à l'Office National des Matières Premières Végétales.

soit certain que nous nous rappellerons toujours les facilités qu'il nous a données de terminer ce travail.

Notre regret le plus vif est de n'avoir pu continuer plus longtemps notre modeste collaboration auprès de ce maître éminent.

Que notre excellent ami, M. M.-M. JANOT, Assistant à la Faculté de Pharmacie, Docteur ès sciences, trouve ici nos plus affectueuses pensées. Son enthousiasme pour la recherche et ses connaissances ont été pour nous un précieux encouragement ; qu'il soit certain que nous n'oublierons jamais les heures que nous avons passées auprès de lui.

A M. le Docteur R. WEITZ, Assistant à la Faculté de Pharmacie, va notre profonde reconnaissance pour sa grande obligeance et l'aide précieuse que nous avons pu trouver auprès de lui.

Que nos camarades, M^{lle} M. BERNIER, MM. R. POTTIER, R. MOUTON, Ch. FAVRE, Em. CIONGA, P. FAUDEMAY et Ch. ESTÈVE soient remerciés de l'aide qu'ils ont pu nous apporter au cours de ces recherches et de l'atmosphère de bonne humeur et de bonne camaraderie dont ils nous ont toujours entouré.

PREMIERE PARTIE

TRAVAUX ANTERIEURS RELATIFS A L'ACTION HYPOGLYCEMIANTE DES VEGETAUX

L'insuline constitue actuellement un des produits les plus efficaces pour combattre l'hyperglycémie et la glycosurie ; on reconnaît cependant les mêmes propriétés, mais à un moindre degré, à un certain nombre de végétaux.

De tous temps, en effet, on a attribué à des plantes des effets antidiabétiques ou hypoglycémiants, ainsi IBN EL BEITHAR cite le Pourpier (1) *Portulaca oleracea* L., comme un bon remède contre le diabète, et depuis longtemps, en Grèce et dans les pays balkaniques, on utilise les feuilles de Mûrier dans le même but.

Parmi les plantes que la tradition fait ainsi employer on peut citer : le Semen Contra (*Artemisia maritima* L., var. *pauciflora* Led.), le Noyer (*Juglans regia* L.) (2), le Cresson (*Nasturtium officinale* L.), le Jambul (*Syzygium Jambolanum* D.C.).

Mais ce n'est guère que depuis les travaux de COLLIP (3)

(1) IBN EL BEITHAR. Traité des simples, livre I, n° 313, p. 244.

(2) A ce propos, voir G. REYNAUD. Contribution à l'étude de la Glycémie et du *Juglans regia*. Thèse Doct. Médecine, Lyon, 1932.

(3) J. B. COLLIP. Glucokinine, I, *Journ. of biol. Chem.*, 1923, **56**, p. 513.

J. B. COLLIP. Glucokinine, II, *Journ. of biol. Chem.*, 1923, **57**, p. 65.

J. B. COLLIP. Glucokinine, III, *Journ. of biol. Chem.*, 1923-24, **58**, p. 163.

en 1923, que la question a été réellement abordée scientifiquement et depuis lors, de nombreux chercheurs se sont consacrés à cette étude.

En 1923 et 1924, J.-B. COLLIP montra que des extraits végétaux judicieusement choisis possédaient une action hypoglycémiante. Sans isoler un corps défini, il supposa être en présence d'une hormone végétale qu'il nomma « Glucokinine ». Il fut amené à caractériser cette hormone de la façon suivante.

Si, à un chien privé de pancréas, on injecte de l'insuline, on provoque une élévation du quotient respiratoire. Grâce à l'hormone, le glucose est brûlé librement dans les tissus et il se forme simultanément dans le foie du glycogène par polymérisation du glucose. De là, on peut être amené à supposer que partout où l'on trouve du glycogène doit exister une hormone analogue à l'insuline.

J.-B. COLLIP s'est donc d'abord adressé à des végétaux inférieurs riches en glycogène et plus particulièrement aux levures, puis à divers tissus de plantes supérieures : bulbes d'Oignons, feuilles de Laitues, de Graminées jeunes, etc.... et il démontra à plusieurs reprises que des extraits de levures, soit de boulangerie, soit de brasserie, contenaient un principe capable de produire une hypoglycémie chez les lapins normaux. Il en fut de même pour les extraits d'Oignons, de Laitue, de feuilles de Blé, de feuilles et tiges vertes de Fèves, de racines et graines germées d'Orge. La baisse du sucre sanguin ne se manifestait que quelques heures après l'injection.

Depuis, les expériences de COLLIP ont été reprises et étendues aussi à d'autres végétaux.

Ces travaux très divers se rapportent en particulier à la levure et aux plantes suivantes : Myrtille (*Vaccinium Myrtillus* L.), Galéga (*Galega officinalis* L.), Haricot (*Pha-*

seolus vulgaris L.), Mûrier (*Morus nigra* L.), Chou vert (*Brassica oleracea* L.), germes d'Orge (*Hordeum vulgare* L.), etc..., etc...

Dès 1923, HUTCHINSON, GOTTSCHALK et NEUBERG, etc... (4) ont également entrepris des recherches dans cette voie.

GOTTSCHALK a préparé un « insulinoïde » à partir de la levure et a pu montrer que cette glucokinine avait des propriétés semblables à l'hormone pancréatique. On pourrait, d'après lui, supposer qu'au cours de la digestion dans le canal gastro-intestinal, certains corps se produiraient, à partir de la glucokinine, et, après leur résorption, influeraient sur la formation de la sécrétion interne du pancréas.

En 1930, BOIVIN (5), après s'être efforcé de pousser aussi loin que possible le fractionnement d'extraits hypoglycémiants de levure, dans le but de chercher si leur insulinoïde était ou non homologue à l'insuline animale, croit pouvoir conclure à la non-identité de l'insulinoïde de levure avec l'insuline pancréatique.

L'action hypoglycémiante des feuilles de Myrtille a suscité à l'étranger de nombreux travaux, qui ont fait l'objet d'une étude d'ensemble par RATHERY et M^{lle} LEVINA (6).

(4) C. NEUBERG et GOTTSCHALK. Vorführung der acetaldehydbildung durch Organe des Warmblüters im Vorlesungs Versuche. *Klinische Wochenschrift*, 1923, n° 31, p. 1458.

A. GOTTSCHALK. Ueber den Wirkungsmechanismus von Glykokinin aus Hefe auf den Stoffumsatz von Leberzellen. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1924, N° 17, p. 358.

H. B. HUTCHINSON, W. SMITH, L. B. WINTER. Studies on carbohydrate metabolism. On the preparation of antidiabetic hormone from yeast. *Biochem. Journ.*, 1923, **17**, p. 683.

— Studies on carbohydrate metabolism. On the formation of an antidiabetic hormone by the action of a bacillus. *Biochem. Journ.*, 1923, **17**, p. 764

(5) A. BOIVIN. Sur la non-identité de l'insulinoïde de levure et de l'insuline. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1930, **12**, p. 344.

(6) F. RATHERY et M^{lle} LEVINA. Myrtille et diabète. *Bull. et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1928, **44**, p. 1758.

En 1925, R.-E. MARK et R.-J. WAGNER (7) ont constaté l'action antidiabétique d'une décoction de feuilles de Myrtille. Ils ont démontré que les feuilles de Myrtille ne modifiaient pas la glycémie du chien à jeun, mais diminuaient d'une façon très nette l'hyperglycémie alimentaire. Les feuilles fraîches seraient nettement plus actives que les feuilles sèches. Un essai d'extraction du principe actif ne leur a donné que des résultats médiocres et incomplets.

La même année H. EPPINGER, R.-E. MARK et R.-J. WAGNER (8), sur les chiens totalement dépancréatés, montrent qu'au moyen de la « Myrtilline » (corps pour lequel ils ne donnent pas leur mode de préparation), on peut diminuer l'élévation du sucre sanguin et même le ramener à la normale. D'après eux, l'action se produirait presque immédiatement après l'ingestion. En outre, il y a une prolongation très nette de la vie du chien, qui reste en parfaite santé aussi longtemps qu'on lui donne de la Myrtille. Son action dépendrait des conditions de son absorption. L'hyperglycémie provoquée est plus ou moins diminuée, parfois même elle est encore augmentée. Pour WAGNER, il y aurait deux substances antagonistes, la Myrtilline étant seule la substance hypoglycémisante.

En 1927, ALLEN (9) a repris cette étude et a obtenu des résultats encourageants en donnant au moins un gramme de Myrtilline *per os* à des chiens ou à des diabétiques.

En 1928, SHPINER (10) a également étudié l'action

7) E. R. MARK et R. J. WAGNER. Ueber die Beeinflussung alimentares Hyperglykämie normale Hunde durch orale Verabreichung von Extrakten aus *Follis Myrthille*. *Klinische Wochenschrift*, 1925, **4**, p. 1692.

8) H. EPPINGER, R. E. MARK et R. J. WAGNER. Weitere Beobachtungen über die Wirkung von aus Heidelbeerblättern hergestellten Präparaten (Myrthillin) auf pankreaslose Hunde. *Klinische Wochensch.*, 1925, **4**, p. 1870-1871.

9) F. M. ALLEN. Blueberry leaf extract. Physiologic and clinical properties in relation to carbohydrate metabolism. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1927, **89**, p. 1577.

(10) L. B. SHPINER. The action of Myrtilline in pancreatic insufficiency. *American Journ. of Physiol.*, 1928, **84**, p. 396.

dé la Myrtille dans l'insuffisance pancréatique et conclut :

1° Que la Myrtilline réduit l'hyperglycémie et la glycosurie chez un chien totalement dépancréaté en « stabilisant », si l'on peut dire, le sucre sanguin à son état normal ;

2° Que chez le chien auquel on a enlevé une partie seulement du pancréas, l'administration de la Myrtilline empêche l'hyperglycémie et la glycosurie ;

3° Que l'hyperglycémie et la glycosurie, qui suivent l'administration d'extrait desséché de thyroïde à des chiens dont on a enlevé une grande partie du pancréas, sont ramenées à un taux normal par l'administration de Myrtilline.

F. RATHERY et M^{lle} LEVINA ont préparé de la Myrtilline de la façon suivante : les feuilles fraîches de Myrtille sont desséchées, puis traitées par de l'alcool à 50° à la température de 70° ; on précipite ensuite les protéines et, après filtration, on précipite la Myrtilline par addition d'une solution saline ; on la purifie ensuite par redissolution et précipitations successives.

Des expériences faites avec ce produit, ces auteurs concluent : « Dans les conditions de recherches où nous nous sommes placés après l'ingestion d'un gramme de Myrtilline pendant quelques jours seulement, la Myrtilline s'est montrée indubitablement active chez un certain nombre de diabétiques. » Cette activité s'est manifestée par la disparition ou une baisse notable de sucre urinaire coïncidant ou non avec une baisse de glycémie.

D'après eux, la Myrtilline posséderait une activité certaine, mais son action serait loin d'être constante.

Jusqu'alors, les auteurs n'avaient expérimenté que des extraits végétaux plus ou moins purifiés administrés par voie gastrique.

H. SIMONNET et G. TANRET (11), en 1927, étudièrent l'action d'un produit chimiquement défini retiré du *Galega officinalis* L. (12), la galégine, et surtout ses sels, et ils résumèrent ainsi leurs observations : « La galégine provoque dans tous les cas un trouble profond de la glycémie ; la plupart du temps, il s'agit d'une hypoglycémie qui devient considérable pour les doses de 7 ctg 5 d'alkaloïde. Dans un certain nombre de cas cette hypoglycémie peut être précédée ou suivie d'une hyperglycémie, celle-ci pouvant être le seul trouble constaté dans le déséquilibre glycémique. En général assez légère, cette hyperglycémie peut augmenter la teneur du sucre sanguin à deux fois, deux fois et demi sa valeur primitive. L'animal le supporte sans trouble apparent. »

D'autres auteurs ont également étudié l'action hypoglycémisante de la galégine, entre autres H. REINWEIN (13), H. MÜLLER et H. REINWEIN (14). D'après H. REINWEIN, dans un traitement insulinién, il est possible de remplacer une partie de l'insuline par de la galégine, qui peut être absorbée pendant plusieurs jours sans danger d'accumulation. On peut donner comme dose journalière 150 mgr sans inconvénient.

La galégine d'ailleurs, dont une synthèse a été réalisée par SPAETH et ses collaborateurs (15-16), a pour formule

(11) H. SIMONNET et G. TANRET. Sur les propriétés hypoglycémisantes du sulfate de galégine. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1927, **9**, p. 908.

H. SIMONNET et G. TANRET. Sur les propriétés hypoglycémisantes du sulfate de galégine. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1927, **10**, p. 796-805.

H. SIMONNET et G. TANRET. Sur les propriétés hypoglycémisantes du sulfate de galégine. *C. R. Ac. Sc.*, 1927, **184**, p. 1600.

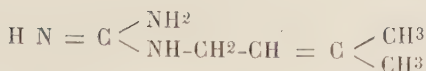
(12) G. TANRET. Recherches chimiques et physiologiques sur la graine de Galega. *Thèse doct. sc. naturelles*, Paris, juin 1917.

(13) H. REINWEIN. Ueber die therapeutische Verwendbarkeit des Galegas bei Diabetikern. *Münch. Medizin-Wochenschrift*, 1927, **74**, p. 1794-1795.

(14) H. MÜLLER et H. REINWEIN. Zur Pharmakologie des Galegins. *Arch. für exp. Path. und Pharmak.*, 1927, **125**, p. 212-228.

(15) E. SPAETH und S. PROKOP. Ueber das Galegin. *Ber. d. d. chem. Gesell.*, 1924, **57**, p. 474.

(16) E. SPAETH und W. SPITZY. Die Synthese des Galegins. *Ber. d. d. chem. Gesell.*, 1925, **58**, p. 2273.



et serait donc une iso-amylène-guanidine, ce qui expliquerait son action hypoglycémiante semblable à celle des dérivés guanidiniques.

F. RATHERY et M^{lle} LEVINA ont alors repris l'étude systématique de l'action de la galégine, au moyen du produit préparé par TANRET et SIMONNET ; sur six malades diabétiques, cinq ont présenté des signes d'intolérance d'ailleurs passagers, mais chez tous on a constaté une diminution du diabète.

Les doses employées ont varié de 2 à 4 milligrammes de sulfate de galégine par kilogramme, en deux fois, au moment des repas et ces auteurs concluent : « La galégine constitue donc une substance qui, d'une façon générale, est active dans le diabète. »

Ces résultats confirment les recherches de TANRET et SIMONNET, MÜLLER et REINWEIN. La galégine est nettement une substance à action antidiabétique et hypoglycémiante, mais ses effets semblent peu durables et assez inconstants ; elle ne saurait donc, dans l'état actuel des connaissances, remplacer l'insuline.

Une « glucokinine » existerait aussi dans le Haricot, d'après HARTLEB (17), qui a fait des recherches expérimentales et cliniques sur le traitement du diabète par un succédané végétal de l'insuline, qu'il appela « Phaseolan ».

KAUFMANN (18) avait étudié avant lui une insuline végétale du même genre qu'il appelait « Phaseolin », sans grand succès d'ailleurs chez les malades.

(17) H. O. HARTLEB. Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Frage der peroralen Diabetesbehandlung mit insulinahlichen pflanzlichen Stoffen. *Münchener medizinische Wochenschrift*, 1932, **79**, p. 1795.

(18) KAUFMANN. Insulinartige Pflanzenextrakte. III. Weiteres über die Wirkung des Bohnenschalenextraktes (Phaseolin). *Zeitschrift ges. exp. Med.*, 1928, **60**, p. 285-288.

M. C. BART (19), de son côté, a publié un article sur l'action hypoglycémiante des *feuilles de Mûrier*, à la suite duquel F.-M. EMMANUEL a fait observer, comme nous l'avons relaté, que la décoction de feuilles de Mûrier et surtout des feuilles provenant des pieds mâles, était depuis longtemps utilisée en Grèce comme médicament antidiabétique populaire.

D'autres plantes, d'ailleurs, sont signalées en Grèce, comme possédant des propriétés hypoglycémiantes encore plus accentuées, principalement les diverses espèces de *ronces* : *Rubus tomentosus* Willd., *fruticosus* L., *ulmifolius* Schott. F.-M. EMMANUEL attribue cette propriété aux matières tanniques.

EDERER (20), en 1927, a découvert dans le *Chou vert* une substance hypoglycémiante. L'extrait de feuilles de Chou modifie la glycémie, chez le lapin, de la même manière typique que la glucokinine de COLLIP, en produisant tout d'abord une augmentation du sucre, et seulement au bout de deux à quatre heures, une diminution. EDERER est du reste arrivé à séparer une substance hypoglycémiante. En poursuivant la congélation de l'extrait ou du suc pressé pendant vingt-quatre heures, EDERER n'obtenait plus qu'une substance hyperglycémiante. On peut d'autre part séparer en partie la substance hypoglycémiante de la substance hyperglycémiante par précipitation par l'acide picrique, puis adsorption sur charbon de bois ou kaolin, méthode déjà utilisée pour l'isolement de l'insuline.

En 1931, G.-F. CARLAND, F.-W. HEYL et E.-F. NEU-

(19) C. BART. Action hypoglycémiante des feuilles du mûrier. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **109**, p. 897.

(20) S. EDERER. Beeinflussung des Blutzuckers durch einen peroral wirksamen Pflanzenextrakt. *Klinische Wochenschrift*, 1927, n° 2, p. 72.

PERT (21) ont étudié les propriétés hypoglycémiantes du White Snakeroot (*Eupatorium urticaefolium* L.f.). Depuis longtemps déjà, on avait constaté l'intoxication du bétail par cette plante et COUCH (22) avait observé chez les moutons empoisonnés des troubles de la glycémie. Le même fait avait été contrôlé par BULGER, SMITH et STEINMEYER (23), chez les lapins.

De toutes façons, pour constater une action, il faut s'adresser à la plante verte, la plante séchée n'étant même plus toxique.

Les expériences de CARTLAND, HEYL et NEUPERT indiquent que l'*Eupatorium urticaefolium* L.f. contient un principe (ou plusieurs) qui, administré par la bouche, produit une action hypoglycémiante indépendante d'aucun effet toxique sur le foie ou le rein.

Ces auteurs essayèrent en vain d'obtenir des fractions à plus grand pouvoir hypoglycémiant.

J. MAISIN, Y. POURBAIX et H. VASSILIADIS (24) ont constaté l'action hypoglycémiante d'une infusion de germes d'Orge, qui abaissait la glycémie à jeun et influençait manifestement la courbe de l'hyperglycémie provoquée à la fois chez l'homme et chez le lapin.

A la suite de ce travail, simultanément TOURNADE et

(21) G. F. CARTLAND, F. W. HEYL et E. F. NEUPERT. The hypoglycemic properties of White Snakeroot (*Eupatorium urticaefolium*). *Journ. of Amer. Pharm. Assoc.*, 1931, **20**, n° 5, p. 448.

(22) J. F. COUCH. The Toxic constituent of Richweed or White Snakeroot (*Eupatorium urticaefolium*). *J. Agr. Research*, 1927, **35**, p. 547.

(23) H. A. BULGER, F. M. SMITH, A. S. STEINMEYER. Milk sickness and the metabolic disturbances in White Snakeroot poisoning. *Journ. Am. Med. Assoc.*, 1928, **91**, p. 1964.

(24) J. MAISIN, Y. POURBAIX, H. VASSILIADIS. Au sujet de l'action hypoglycémiante d'une infusion de germes d'orge. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **106**, p. 946.

MALMEJAC (25) puis G. TANRET (26) ont constaté que le chlorhydrate ou le sulfate d'hordénine était hyperglycémiant et fait ressortir que l'Orge germée renferme deux principes antagonistes, l'un hypoglycémiant et l'autre hyperglycémiant : l'hordénine.

Dernièrement, E. DONARD et H. LABBÉ (27) ont publié une note intitulée : « Sur l'existence, dans les touraillons d'orge germée, d'une substance ayant un pouvoir hypoglycémiant et agissant d'une façon analogue à l'insuline. »

Avant la publication de leurs recherches, nous avons étudié l'action d'extraits de germes d'Orge sur la glycémie et nos conclusions, qui seront exposées plus loin, confirment celles de ces auteurs sur les touraillons d'Orge germée.

Enfin, en 1932, C.-H. BEST, C.-M. JEPHCOTT et D.-A. SCOTT (28), dans une très intéressante revue intitulée : « L'insuline dans les tissus autres que le pancréas », constatent à leur tour que de nombreux chercheurs ont obtenu, avec des extraits végétaux, une hypoglycémie rapide, avec des effets comparables à ceux produits par l'insuline pancréatique mais cependant ils sont d'avis que les résultats obtenus manquent de confirmation.

Telles sont, rapidement exposées, les principales recherches sur les « insulines végétales ».

(25) A. TOURNADE et J. MALMEJAC. Hyperglycémie par injection intraveineuse de chlorhydrate d'hordénine. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **107**, p. 165-166.

(26) G. TANRET. Sur l'action hyperglycémiante du sulfate d'hordénine. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1933, **15**, p. II.

(27) E. DONARD et H. LABBÉ. Sur l'existence, dans les touraillons d'orge germée, d'une substance ayant un pouvoir hypoglycémique et agissant d'une façon analogue à l'insuline. *C. R. Ac. Sc.*, 18 avril 1932, **194**, p. 1299.

(28) C. H. BEST, C. M. JEPHCOTT, D. A. SCOTT. Insulin in tissues other than the Pancreas. *American Journ. of Physiology*, 1932, **100**, p. 285.

HYPOGLYCEMIANTES ONT ÉTÉ RECONNUES

NOMS VULGAIRES	NOMS LATINS	PARTIES EMPLOYÉES	PRODUITS AUXQUELS L'ACTION A ÉTÉ RAPPORTÉE
Levures	<i>Saccharomyces</i>		Glucokinine
Oignon	<i>Allium Cepa</i> L.	Bulbes	Glucokinine
Vesce	<i>Vicia Sativa</i> L.	Feuilles - Tiges	Glucokinine
Laitue	<i>Lactuca virosa</i> L.	Feuilles	Glucokinine
Blé	<i>Triticum sativum</i> Lam.	Feuilles - Germes	Glucokinine
Fève	<i>Faba vulgaris</i> Moench	Feuilles et tiges vertes	Glucokinine
Orge	<i>Hordeum vulgare</i> L.	Racines - Graines	?
		Germes	
Galéga	<i>Galega officinalis</i> L.	Graines - Feuilles	Galéine
Myrtille	<i>Vaccinium Myrtillus</i> L.	Feuilles	Myrtilline
Haricot	<i>Phaseolus vulgaris</i> L.	Graines - Germes	Phaseolan
		Feuilles	Phaseolin
Mûrier	<i>Morus nigra</i> L.	Feuilles	?
Eupatoire	<i>Eupatorium urticaefolium</i> L.f.	Feuilles	?
Ronces	<i>Rubus tomentosus</i> Willd	Feuilles	?
	<i>R. fruticosus</i> L.		?
	<i>R. ulmifolius</i> Schott		?
Pourpier	<i>Portulaca oleracea</i> L.	Feuilles - Fleurs	?
Noyer	<i>Juglans regia</i> L.	Feuilles	?
Chou	<i>Brassica oleracea</i> L.	Feuilles	?
Semen contra	<i>Artemisia maritima</i> L. (var. <i>pauciflora</i> Led.)	Plante entière	?
Jambul	<i>Syzygium Jambolanum</i> D. C.	Feuilles Petites tiges	?

Nous pouvons constater que presque toujours les expériences ont été faites par ingestion des produits extraits des végétaux, alors que l'action de l'insuline ne se manifeste que par injection.

Tous les essais, sauf pour la galépine et l'hordénine, ont été faits avec des substances extractives de nature chimique non déterminée.

La galépine, dont la synthèse a pu être réalisée, possède un noyau guanidinique et l'on pourrait, par ce fait, expliquer son action hypoglycémiante.

On utilise couramment les propriétés hypoglycémiantes de la guanidine et de ses dérivés naturels ou synthétiques dont la « synthaline » est un des mieux connus.

Il nous a donc paru intéressant, sans toutefois vouloir faire une bibliographie complète de tous les travaux relatifs à la guanidine et à ses dérivés, de mettre en relief, au moyen de quelques exemples, l'importance de ce noyau dans l'action hypoglycémiante.

UNDERHILL et BLATHERWICK, en 1914 (29), avaient remarqué qu'on décelait des dérivés guanidiniques dans les urines d'animaux auxquels on avait enlevé la thyroïde.

PATON et FINDLAY (30), en 1916, montraient que les symptômes de tétanie consécutifs à l'ablation de cette glande chez les lapins étaient comparables à ceux produits par l'administration de sels de guanidine, et plus particulièrement de méthylguanidine.

Il semblait donc intéressant de rechercher s'il n'y avait aucune corrélation entre l'hypoglycémie produite par la parathyroïdectomie et la teneur du sang en guanidine.

(29) F. P. UNDERHILL et N. R. BLATHERWICK. Studies in carbohydrate metabolism. *Journ. of biol. Chem.*, 1914, **18**, p. 87.

(30) D. N. PATON et L. FINDLAY. The parathyroids. Tetania parathyreopriva; its nature, cause, and relation to idiopathic tetany. Part IV: the etiology of the condition and its relationship to guanidin and methylguanidin intoxication. *Quart. J. Exp. Physiol.*, 1916, **10**, p. 315.

A la suite de ces travaux, WATANABE (31), en 1918, observa que si l'on injecte du sulfate de guanidine à un lapin normal, il peut se développer, au bout de plusieurs heures, des symptômes d'hypoglycémie simulant, d'une façon générale, l'effet produit par ablation de la thyroïde.

E. FRANK, M. NOTHMANN et A. WAGNER (32), à la suite des recherches de UNDERHILL et BLATHERWICK et de WATANABE, ont étudié l'hypoglycémie guanidinique chez les lapins et se sont appliqués à rechercher si l'on pouvait rapprocher celle-ci de l'hypoglycémie consécutive aux injections d'insuline. D'après eux, les doses hypoglycémiantes de chlorhydrate de guanidine seraient excessivement voisines des doses mortelles (environ 0 gr. 30 par kilo d'animal chez les lapins à jeun). Les animaux alimentés vivaient beaucoup plus longtemps, mais finissaient cependant par mourir en hypoglycémie, après avoir montré une hyperglycémie notable.

D'autre part, toujours d'après FRANK, NOTHMANN et WAGNER, les dérivés méthylés de la guanidine ne produiraient qu'une légère hyperglycémie et pas d'hypoglycémie et enfin, constatation très intéressante, les deux hypoglycémies, guanidinique et insulinique, seraient tout à fait différentes.

1° Les doses mortelles par kilo d'animal étant de 0 gr. 300 pour la guanidine et de 0 mgr. 008 pour l'insuline cristallisée de ABEL, cette dernière serait donc environ trente-sept mille fois plus active que la guanidine ;

2° Au moment de la crise provoquée par l'insuline, on

(31) C. K. WATANABE. Studies in the metabolic changes induced by administration of guanidine bases. *Journ. of biol. Chem.*, 1918, **33**, p. 253; *Journ. of biol. Chem.*, 1918, **34**, p. 51; *Journ. of biol. Chem.*, 1918, **34**, p. 65; *Journ. of biol. Chem.*, 1918, **34**, p. 73.

(32) E. FRANK, M. NOTHMANN et A. WAGNER. Ueber die Guanidinhypoglykämie. *Arch. für experim. Pathol. und Pharmak.*, 1926, **115**, p. 55-63.

peut amener une guérison par une injection de glucose, alors que, dans les mêmes conditions, un animal en crise guanidinique ne peut être sauvé par une injection de ce sucre.

D'après ces auteurs, l'hypothèse qui voulait faire de l'insuline un dérivé guanidinique serait donc complètement erronée.

FRANK et ses collaborateurs, en 1926 (33), ont suivi leur étude de l'action des dérivés guanidiniques sur l'hyperglycémie et le diabète, et en particulier de la synthaline, ayant une action semblable à l'insuline sur les organismes normaux et diabétiques.

Plusieurs préparations de synthaline furent aussi essayées sur l'homme.

A la suite de ces expériences, ils déclarent pouvoir, avec ces corps :

- 1° Abaisser le taux du sucre dans l'urine ;
- 2° Eliminer l'acidose ;
- 3° Faire diminuer l'hyperglycémie ;
- 4° Faire disparaître la polyurie, la dyspnée, etc... ;
- 5° Traiter les cas réfractaires à l'insuline d'une façon permanente, temporaire ou provoquée ;
- 6° Remplacer parfois l'insuline chez les diabétiques à plaie chirurgicale infectée. Le traitement par l'insuline a pu être remplacé par ces préparations.

Parmi les recherches de ce genre, il faut citer celles de ALLES, en 1926 (34), qui conclut : « tous les dérivés se sont montrés sans propriété hypoglycémiante appréciable.

(33) E. FRANK, M. NOTHMANN et A. WAGNER. Ueber synthetisch dargestellte Körper mit insulinartiger Wirkung auf den normalen und diabetischen Organismus. *Klinische Wochenschrift*, 1926, **45**, p. 2100.

(34) G. A. ALLES. The comparative physiological action of some derivatives of guanidine. *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1926, **28**, p. 251.

L'action hypoglycémiante de la guanidine est probablement un phénomène secondaire, dû peut-être aux convulsions et à l'augmentation de l'excitabilité réflexe. » D'après lui, il n'y aurait pas d'analogie entre l'action de l'insuline et de la guanidine.

En 1927, CHABANIER et LEBERT (35) examinent l'intérêt pratique de la synthaline dans la thérapeutique du diabète et ne sont pas très affirmatifs, cette médication n'étant pas encore au point, selon eux.

La même année, MATAVULJ et CHAHOVITCH (36) ont étudié l'action d'un dérivé polyméthylé de la guanidine sur la glycémie du lapin, et ont constaté qu'il y a d'abord augmentation du taux du sucre sanguin et ensuite seulement hypoglycémie.

En 1927 également, GAVRILA et CABA (37), recherchèrent aussi quelle pouvait être l'action d'un composé polyméthylé de la guanidine sur la glycémie, signalée déjà par FRANK, qui en a donné la formule (38) et, concluent « qu'en dehors de son action tardive sur la glycémie, la synthaline possède une action précoce, qui se manifeste déjà une heure et demie après l'ingestion ».

Le mécanisme de l'action de la synthaline a encore été étudié en 1927 par DEBOIS, DEFAUW et HOET (39), qui expérimentant sur des chats décérébrés montrent que l'injection intra-artérielle de synthaline n'a fait disparaître

(35) CHABANIER et M. LEBERT. Intérêt pratique de la synthaline dans la thérapeutique du diabète. *Presse Médicale*, 1927, **35**, n° 44, p. 690.

(36) P. MATAVULJ et CHAHOVITCH. Action d'un dérivé polyméthylé de la guanidine sur la glycémie chez le lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **97**, n° 30, p. 1305-1307.

(37) GAVRILA et E. CABA. L'action d'un composé polyméthylé de la guanidine sur la glycémie. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **96**, p. 1454-1455.

(38) FRANK. Insulinersatzmittel. *Archiv für exp. Pathol. und Pharmac.*, 1928, **128** (annexe, p. 33).

(39) DEBOIS, J. DEFAUW et J. HOET. Sur le mécanisme d'action d'un dérivé polyméthylé de la guanidine. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **97**, p. 1420-1422.

qu'une très faible quantité du glycogène musculaire, différence essentielle avec le mode d'action de l'insuline.

F. RATHERY (40) et ses collaborateurs, en 1927 et 1928, ont repris l'étude de l'action de la synthaline ; leurs résultats sont exposés dans plusieurs articles et les conclusions de RATHERY, M^{lle} LEVINA et M. MAXIMIN à ce sujet sont les suivantes (41) :

« 1° La synthaline, chez le sujet normal, peut empêcher l'hyperglycémie normale secondaire à l'ingestion du glucose de se produire ;

2° Chez le diabétique, la synthaline n'a pas d'effet constant. Elle semble être sans action chez certains sujets, être douée au contraire de propriétés nettes chez d'autres ;

3° Les différences d'action ne semblent pas dépendre de la gravité du diabète en cause ; certains diabétiques simples ne sont pas mieux influencés que certains diabétiques consomptifs ;

4° Le diabétique consomptif peut être favorablement influencé par la synthaline ;

5° L'action de la synthaline semble être de durée plus prolongée que l'insuline. »

En résumé, d'après eux, on n'a pas le droit actuellement de considérer la synthaline comme aussi active que l'insuline. Il est possible que l'on puisse combiner heureusement l'emploi de l'insuline et de la synthaline.

Sans multiplier l'exposé des travaux sur les propriétés hypoglycémiantes de la guanidine et de ses nombreux dérivés, on constate néanmoins l'intérêt considérable que peu-

(40) F. RATHERY. Emploi de la Synthaline dans le diabète. *Presse médicale*, 1927, **35**, p. 217.

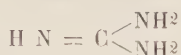
F. RATHERY, R. KOURILSKY et M^{lle} S. GIBERT. Action de la dècaméthylène-diguanidine sur la glycémie du chien dépancréaté. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, p. 282-284.

(41) F. RATHERY, M^{lle} LEVINA et M. MAXIMIN. Action d'un composé polyméthylé de la guanidine chez le sujet normal et chez le diabétique. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **96**, p. 939-941.

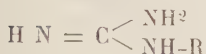
vent présenter ces produits dans le traitement du diabète et de l'hyperglycémie.

Pour mieux faire ressortir l'importance que l'on peut attacher au noyau guanidinique dans l'action hypoglycémiante, nous avons groupé dans un tableau tous les produits utilisés contre le diabète et leur filiation avec la guanidine.

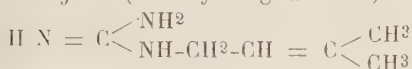
GUANIDINE



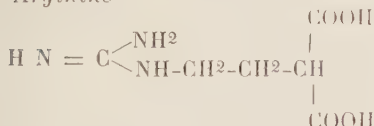
Monoguanidines monosubstituées



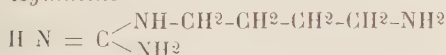
Galéguine (isoamylèneguanidine):



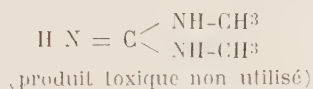
Arginine



Agmatine



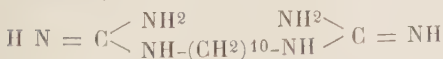
Monoguanidines bisubstituées



Biguanidines monosubstituées



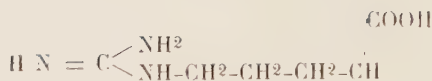
Synthaline (décaméthylènediguanidine)



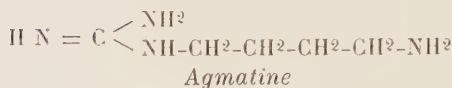
Biguanidines bisubstituées



Le tableau précédent fait ressortir l'étroite parenté existant entre l'agmatine et l'arginine ; l'agmatine n'est, en effet, que l'amine décarboxylée correspondant à l'arginine.



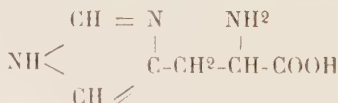
NH²
Arginine



Jusqu'à présent on affirmait que l'arginine n'avait aucune action hypoglycémiant.

D'après nos essais personnels, nous croyons qu'il faut être moins affirmatif et, dans le chapitre suivant, nous exposerons nos résultats qui nous autorisent à admettre que l'arginine, elle aussi, est douée d'un pouvoir hypoglycémiant.

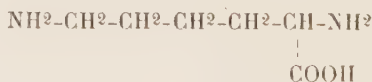
Or, la décomposition de l'insuline cristallisée d'ABEL (42), nous montre que ce composé serait un polypeptide donnant, par hydrolyse, à côté de l'*Histidine*:



de la *Cystine* :



de la *Lysine* :

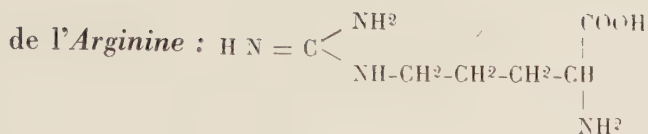


(42) J. J. ABEL. Crystalline Insuline. *Proc. of the Nat. Acad. of Science*, 1926, **12**, p. 132.

ABEL, GELLING, ROUILLER, BEL et WINTERSTEINER. Crystalline Insuline. *Journ. of Pharm. and experim. Therap.*, mai 1927, **31**, p. 65.

ABEL. Chemistry in relation to biology and medicine with especial reference to insulin and other hormones. *Science*, 1927, **66**, p. 307.

H. JENSEN, O. WINTERSTEINER et VINCENT DU VIGNEAUD. Studies on crystalline insulin. *Journ. of Pharm. and exp. Therap.*, 1928, **32**, p. 367; 1928, **32**, p. 387; 1928, **32**, p. 397.



ce qui ferait rentrer l'insuline dans le groupe des composés guanidiniques.

Le premier terme, la *guanidine*, $\text{H N} = \text{C} \begin{array}{l} \swarrow \text{NH}^2 \\ \searrow \text{NH}^2 \end{array}$ a été très étudié et nous avons déjà cité les principaux travaux sur ses propriétés hypoglycémiantes

Elle est très fortement hypoglycémiante et peut provoquer des convulsions analogues à celles qu'entraîne l'administration de doses élevées d'insuline.

On peut, dans la formule de la guanidine, remplacer les atomes d'hydrogène des groupements aminés NH^2 par d'autres groupements, et l'on obtient par exemple les *monométhylguanidines* :



et les *diméthylguanidines* :

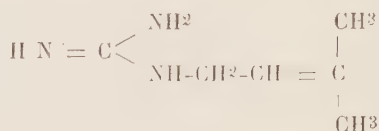


Malheureusement, en raison de leur grande toxicité, ces corps paraissent peu utilisables.

On a constaté que cette toxicité diminuait avec les homologues supérieurs à mesure que le nombre d'atomes de carbone augmente, sans diminution corrélative des propriétés hypoglycémiantes; ainsi, TANRET et SIMONNET (43) préco-

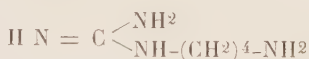
(43) WATANABE, UNDERHILL et BLATERVICK ; FRANK, NOTHMANN et WAGNER ; BAYER et SPAETH ; TANRET et SIMONNET, *loc. cit.*

nisent l'emploi de la *galégine*, dont la formule, d'après BAYER et SPAETH, est :



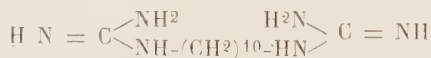
ce qui en ferait une isoamyléneguanidine.

Les auteurs allemands d'autre part ont établi que l'action hypoglycémiante augmente en proportion des groupements aminés libres et ils ont préparé l'*Agmatine* ou amino tétraméthyléneguanidine



ainsi que l'aminométhylguanidine, l'aminohexylguanidine, etc...

C'est en 1927 que FRANK (44) a fait connaître la *Synthaline*, nouveau principe chimique défini, obtenu synthétiquement, à action hypoglycémiante. Ce principe est constitué par deux molécules de guanidine réunies l'une à l'autre par une chaîne de dix groupements CH^2 . C'est donc la décaméthylènediguanidine.



Elle se montre très active, peut-être en raison des deux groupements NH^2 libres, les biguanidines seraient donc plus actives que les monoguanidines correspondantes.

Bien que d'après RATHERY, M^{lle} LEVINA et MAXIMIN,

(44) FRANK, *loc. cit.*

RATHERY, M^{lle} LEVINA et MAXIMIN, *loc. cit.*

son action ne répondrait pas encore à toutes les espérances formulées.

On étudie actuellement des homologues de la synthaline et particulièrement une « *néo-synthaline* » ou « *synthaline B* » (FRANK) qui serait une dodécaméthylèneguanidine possédant par conséquent douze groupements CH^2 .

Le Glukhorment, qui a été préconisé dans le traitement du diabète, serait, d'après C. VAN NOORDEN (45), une préparation obtenue par désagrégation enzymotique de la substance pancréatique et les produits ultimes de cette désagrégation contiendraient de l'acide guanidine acétique.

Mais, d'après H. DALE et H. W. DUDLEY (46), la substance active isolée du glukhorment se comporterait chimiquement tout à fait comme la synthaline. DALE et DUDLEY considèrent même comme démontré que le glukhorment renfermerait de la synthaline, ou du moins un corps très voisin.

R. D. LAWRENCE (47), de même que BISCHOFF (48) et ses collaborateurs, pensent aussi que l'action du glukhorment est absolument semblable à celle de la synthaline.

L'insuline serait donc à ranger parmi ce groupe de composés guanidiniques mais sa molécule serait plus complexe et renfermerait du soufre qui interviendrait également dans l'action de l'insuline.

Les composés guanidiniques peuvent donc se trouver aussi bien dans les végétaux que dans les produits animaux.

(45) C. VAN NOORDEN. Ueber eine neue, im Körper vorgebildete, anliglykosurisch wirkende Substanz (genannt Glukhorment), *Klinische Wochenschrift*, 1927, **22**, p. 1041.

(46) H. DALE et W. H. DUDLEY. An active constituent of the preparation called glukhorment. *British Medical Journal*, 1927, **2**, p. 1027.

(47) R. D. LAWRENCE. Diabetes mellitus treated with glukhorment. *British Medical Journal*, 1927, **2**, p. 1184.

(48) F. BISCHOFF, N. R. BLATHERWICK, M. SAHYUN. Concerning the similarity of glukhorment and synthalin. *Journ. of biol. Chem.*, 1928, **77**, p. 467.

Ils appartiendraient en partie au groupe des acides aminés dont la guanidine serait le noyau fondamental engagé dans des molécules de plus en plus complexes.

Dans les recherches qui ont été effectuées sur les plantes douées de propriétés hypoglycémiantes, on a remarqué le plus souvent que le mode d'action était semblable à celui de la guanidine et de ses dérivés.

On ne pourra donc pas s'étonner qu'il nous ait paru indispensable de rechercher si l'action hypoglycémiante des extraits végétaux que nous avons étudiés n'était pas due à ces principes guanidiniques ou à leurs dérivés.

Ce travail était déjà sous presse quand nous avons eu connaissance de deux autres travaux. L'un sur les propriétés hypoglycémiantes des carottes, l'autre sur la présence d'un corps à action hypoglycémiante dans la betterave :

M. FRANKE, St. MALCZYNSKI, B. GIEDOZ et J. ONYSYMOW. Action hypoglycémiante d'un extrait de carottes. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, p. 1363.

Wl. RYCHLIK. Sur la présence de corps à action hypoglycémiante dans la betterave. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, p. 1135.

DEUXIEME PARTIE

TRAVAUX PERSONNELS

I. — MÉTHODES ET TECHNIQUES EMPLOYÉES

Choix de l'animal

Parmi les animaux sur lesquels, au laboratoire, on peut faire facilement des prélèvements de sang et qui supportent bien des injections sous-cutanées, trois étaient à retenir plus particulièrement : le cobaye, le lapin et le chien.

Il eût été à tous les points de vue préférable de n'expérimenter que sur le chien qui est résistant, sur lequel on peut prélever des quantités importantes de sang et dont la glycémie est représentée par des chiffres nettement plus constants que chez le cobaye ou le lapin. Malheureusement les exigences du laboratoire dans lequel nous avons effectué nos recherches ne nous permettaient pas d'utiliser les chiens. Nous aurions eu surtout beaucoup de mal à en obte-

nir un nombre suffisant pour les expériences que nous avions l'intention d'entreprendre.

Restaient les cobayes ou les lapins ; chaque animal devant subir un certain nombre de ponctions intra-cardiaques, nous aurions eu chez le cobaye de la difficulté à prélever à chaque opération une quantité de sang suffisante pour nos dosages. Nous avons donc choisi le lapin. D'autre part, notre choix fut également influencé par le fait que les lapins sont utilisés pour l'étalonnage des unités d'insuline et ont été généralement employés dans les expérimentations analogues à celles que nous voulions entreprendre. Nous pouvions espérer avoir des termes de comparaison plus précis.

Du reste ces animaux donnèrent toute satisfaction. On peut leur faire cependant un reproche : sous l'influence de causes extérieures quelconques, leur glycémie subit quelquefois des variations importantes. Mais nos expériences ont porté sur un nombre suffisant de sujets et, de plus, nous n'avons tenu compte que des hypoglycémies représentées par un abaissement supérieur à 10 % du taux initial.

Presque tous les lapins qui furent employés étaient nés et élevés au laboratoire, leur poids a toujours été compris entre 1.800 grammes et 3.000 grammes. A chaque expérience le sexe fut noté sans qu'on pût mettre d'ailleurs en évidence une sensibilité plus grande chez les mâles ou chez les femelles.

L'alimentation, très simple, était seulement composée de son, de feuilles de choux et de quelques croûtes de pain, régime qui semble parfaitement convenir aux lapins.

Avant la première ponction, destinée à l'évaluation du taux initial du sucre sanguin, les animaux étaient soumis à un jeûne préalable d'une douzaine d'heures, jeûne qui était continué pendant la quarantaine d'heures nécessitées par les expériences.

Prélèvement du sang

Le mode de prélèvement du sang le plus pratique, à notre avis, chez le lapin, est la ponction intracardiaque, très facile à réaliser et qui permet de recueillir des quantités de sang importantes dans des temps rapprochés. Les lapins supportent très bien cette ponction, répétées chez le même sujet quatre, cinq et six fois en quarante-huit heures.

Il suffit de maintenir d'une façon quelconque l'animal sur le dos ; en lui attachant les quatre pattes on obtient ainsi une immobilisation très suffisante.

On utilise une seringue de 5 ou 10 centimètres cubes, armée d'une aiguille de Roux. Les battements cardiaques sont perçus très facilement au doigt. Après asepsie rapide de la peau à l'éther on enfonce l'aiguille au ras du sternum à 3 millimètres environ du bord gauche, dans le troisième espace intercostal, en ayant soin d'éviter les côtes. On dirige ensuite légèrement la pointe de l'aiguille vers la droite et on enfonce d'un coup sec. Il ne reste plus qu'à aspirer très doucement le sang sans déplacer l'aiguille, que l'on retire vivement, lorsqu'on estime la quantité de sang suffisante.

Bien entendu, tous les instruments en contact direct avec le sang, c'est-à-dire aiguille, seringue et éprouvette, doivent être absolument secs de façon à éviter une hémolyse rapide. Les aiguilles et les seringues sont conservées dans de l'éther.

Analyse du sang

Le sang, une fois prélevé, est déféqué très rapidement. Pour cela, dans une éprouvette graduée en $1/10$ de cm^3 , on verse au préalable 2 cm^3 de réactif nitromercurique

double (1), recommandé dans la méthode de MM. L. DE SAINT-RAT et J. RONFAUT (2).

Il existe de très nombreuses méthodes de dosage des matières réductrices dans le sang. Il ne rentrerait pas dans le cadre de ce travail d'en faire une étude critique, cette étude ayant d'ailleurs été faite d'une façon très sérieuse (3). Nous avons donné la préférence à la méthode de G. BERTRAND, adaptée au micro-dosage des substances réductrices du sang par L. DE SAINT-RAT et J. RONFAUT, méthode que nous avons depuis longtemps l'habitude d'employer et qui donne des résultats excellents quand il s'agit de doser des quantités de glucides allant de 1 à 10 milligrammes, chiffres extrêmes qui n'ont jamais été dépassés dans nos expériences, les prises de sang oscillant entre 3 et 6 cm³ et la teneur moyenne en glucides du sang de lapin étant un peu plus forte que celle de l'homme, aux environs de 1 milligramme par cm³. De plus, d'après des essais personnels, nous pouvons affirmer qu'une personne entraînée à l'usage de cette méthode ne peut faire que des erreurs atteignant 5 % au maximum. Le sang est donc immédiatement versé de la seringue dans l'éprouvette graduée contenant les 2 cm³ de réactif nitromercurique double ; il se forme un précipité grumeleux.

Après une agitation de deux à trois minutes le mélange

(1) Pour préparer ce réactif, on met dans une capsule de porcelaine 160 cm³ d'acide azotique à 40° B et on ajoute, en remuant pour éviter la formation des grumeaux, 220 grammes d'oxyde rouge de mercure. Au bout de cinq à six minutes d'agitation, on ajoute 160 cm³ d'eau distillée et on porte à l'ébullition. L'oxyde étant totalement dissous, on laisse refroidir et on verse en mince filet 40 cm³ de lessive de soude au quart. On agite, on complète le volume à 500 cm³ avec de l'eau distillée et on filtre.

(2) L. DE SAINT-RAT et J. RONFAUT. Sur le dosage de petites quantités de sucres réducteurs dans les liquides de l'organisme. *Bull. Sc. Pharm.*, 1920, **27**, p. 289.

(3) A. BAUDOUIN. Les dosages des matières réductrices du sang. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1928, **10**, p. 977.

devient fluide et présente une couleur marron foncé. On neutralise ensuite avec de la soude, de façon à avoir une réaction neutre ou très légèrement alcaline, à la teinture de tournesol.

On dilue à un volume connu avec de l'eau distillée et on filtre sur Buchner. On obtient alors un liquide absolument incolore et limpide auquel on ajoute 0 gr. 10 environ de poudre de zinc pour déplacer le mercure ; après une agitation énergique de deux ou trois minutes, on centrifuge. Après centrifugation, on prélève à la pipette une quantité donnée du liquide surnageant, généralement voisine de 5 cm³, qu'on introduit dans une petite fiole en verre de Pyrex où sont déjà 5 cm³ de liqueur cuivrique. Après un bouchage, on porte au bain-marie bouillant pendant vingt minutes. Après quoi on aspire le liquide par le vide en le faisant passer sur un micro-filtre d'amiante destiné à recueillir les traces d'oxydure qui pourraient être entraînées. On lave l'oxydure restant dans le vase et celui retenu par le filtre d'amiante avec de l'eau distillée bouillie et on le dissout ensuite dans la solution de sulfate ferrique. On titre ensuite le sulfate ferreux formé au moyen d'une solution N/50 Mn O⁴ K. Il ne reste plus alors qu'à se rapporter aux tables données par L. DE SAINT-RAT et J. RONFAUT et en tenant compte des dilutions on a ainsi très facilement la quantité de matières réductrices évaluées en glucose contenues dans la prise du sang.

Nous pouvons ajouter que nous avons contrôlé cette méthode par celle de BAUDOUIN (modification FLEURY et MARQUE) (4), et que nous avons obtenu des chiffres absolument comparables.

(4) FLEURY (P.) et J. MARQUE. Technique pour le dosage du sucre sanguin par la méthode de Baudouin et Lewin. *Journ. de Pharm. et de Chém.*, 1929 (8^e s.), **10**, p. 364.

II. — ÉTUDE DE LA GLYCÉMIE ET DE SES VARIATIONS CHEZ UN LAPIN A JEUN

Cette période de jeûne, d'après nos essais personnels, semble n'avoir aucune action notable sur la glycémie du lapin.

Voici quelques chiffres obtenus pour la glycémie de lapins qui étaient à jeun depuis douze heures avant la première ponction et dont le jeûne fut continué encore pendant 42 heures, cependant qu'on dosait les matières réductrices de leur sang au bout de 17 heures, puis 23, et enfin 42 heures.

MATIERES REDUCTRICES (en glucose) : mgr/100 cm³ sang

LAPINS	TAUX INITIAL				HYPOGLYCÉMIE MAXIMUM
	<i>après 12 h. de jeûne</i>	<i>après 17 h.</i>	<i>après 23 h.</i>	<i>après 42 h.</i>	
I ♂	83	85	79	81	4 %
II ♂	107	83	110	109	22 %
III ♀	98	101	89	126	9 %
IV ♀	128	126	118	116	9 %
V ♂	96	98	98	96	2 %

On peut constater que, sauf pour un lapin qui présente une variation de 22% l'hypoglycémie est toujours inférieure à 10 %.

Du reste, en règle générale, nous avons suivi les indications de H. PÉNAU et H. SIMONNET (4). Il convient d'utiliser des animaux réactifs dont les réserves soient comparables et de les placer dans des conditions de milieu constantes. D'après leurs recherches, si le jeûne préalable constitue une précaution utile, elle serait bien moins importante que l'emploi d'animaux neufs, très semblables au point de vue du poids, de l'âge, des conditions d'entretien pendant les huit ou dix derniers jours qui précèdent l'expérience. Sur ce point, nous sommes parfaitement d'accord avec H. PÉNAU et H. SIMONNET.

(4) H. PÉNAU et H. SIMONNET. Précisions complémentaires sur l'étalonnage physiologique des préparations insuliniennes. *Bull. Soc. Chimie Biol.*, 1924, **6**, p. 648.

III. — ÉTUDE DE LA GLYCÉMIE ET DE SES VARIATIONS CHEZ UN LAPIN TRAITÉ APRÈS UN JEUNE PRÉALABLE

Après un premier dosage destiné à donner le taux initial, on procède ensuite à l'injection de l'extrait ou de la solution qu'on veut essayer. Nous avons toujours procédé par injections dans le péritoine de 5 cm³ d'extrait ou de solution.

Les autres dosages qui ont pour but de constater les effets de cette injection sur la glycémie, sont alors faits à des intervalles de temps variables, le plus souvent au bout de 6, 17 et 48 heures environ, et quand nous l'avons pu, à des intervalles beaucoup plus rapprochés.

Désirant cependant contrôler nos expériences sur les chiens, nous avons pu procéder à des vérifications grâce à l'extrême obligeance de M. le Docteur GAUTRELET, Professeur agrégé, qui a bien voulu, dans son laboratoire, mettre quelques chiens à notre disposition.

Nous tenons ici à le remercier de son extrême obligeance et de son aimable accueil ainsi que ses assistants MM. HALPERN et DUPILLE, qui n'ont pas craint de distraire un temps précieux pour nous aider dans nos expériences.

A. — EXTRAITS VEGETAUX

Dans la préparation de ces extraits, une idée dominante nous a guidé : celle de n'employer que des plantes dont la constitution chimique ne soit pas modifiée par la dessiccation, c'est-à-dire des plantes fraîches dans lesquelles on ait subitement arrêté tout travail diastasique et toute action vitale. Nous nous sommes surtout inspiré des travaux de BOURQUELOT (5) sur la stabilisation des végétaux. La plante fraîche est plongée dans l'alcool bouillant dont l'ébullition est continuée pendant 20 à 30 minutes.

De son côté, COLLIP, avant de préparer ses extraits traitait les plantes par le froid produit par la neige carbonique. Nous avons donc jugé utile de préparer certains de nos extraits en suivant le mode opératoire qu'il préconisait de façon à pouvoir comparer les deux modes de « stabilisation ».

On sait, en effet, que le froid brutal et brusque (avec la neige carbonique on obtient un froid de 60°) arrête tout travail diastasique ; il suffira de faire l'extraction avant que la plante ne soit revenue à la température du Laboratoire pour empêcher toute action fermentaire.

(5) BOURQUELOT. Ferments solubles oxydants et médicaments. *Journ. Pharm. Chim.*, 1896, **4**, p. 481.

I. — OIGNONS

Extraits de bulbes d'oignons

Nous nous sommes tout d'abord adressé aux bulbes d'oignons *Allium Cepa* L., dont nous avons préparé différents extraits.

I. — EXTRAIT D'OIGNONS APRES LE TRAITEMENT PAR LA NEIGE CARBONIQUE

Neuf cent douze grammes de gros bulbes d'oignons dont on a enlevé la première tunique sont coupés en tranches et placés dans une grande terrine en grès vernissé. Sous l'action de la neige carbonique, les morceaux deviennent cassants et on peut ainsi obtenir une pulvérisation assez complète.

On introduit cette poudre grossière dans un ballon en verre Pyrex de 10 litres avec 3 litres 500 d'alcool à 95° et 0 gr. 50 de carbonate de calcium destiné à neutraliser l'acidité du milieu favorable aux hydrolyses. On laisse en contact pendant 24 heures. On filtre avec expression. On reprend le gâteau par un litre d'alcool à 95°. On filtre, réunit les liqueurs alcooliques qui sont jaunes, claires et limpides. On les distille dans le vide et à basse température (30 à 35°), de façon à éviter le plus possible les altérations que pourrait causer la chaleur. On continue la distillation jusqu'à disparition complète de l'alcool. Le résidu est alors concentré dans le vide en présence d'acide sulfurique et d'anhydride phosphorique jusqu'à obtention d'un liquide marron foncé, sirupeux, légèrement trouble, à odeur très nette d'oignons, d'un volume total de 125 cm³ et d'un poids de 149 grammes.

Cinq cm³ de cet extrait correspondent donc à :

$$\frac{912 \times 5}{125} = 36 \text{ gr. } 70 \text{ d'oignons frais.}$$

Sur cette solution extractive, nous avons fait quelques déterminations (teneur en extrait, en cendres, recherches des sucres, etc...).

A. — DÉTERMINATION DE LA TENEUR EN EXTRAIT SEC ET EN CENDRES
(Méthode H. TROUILLET) (6)

La détermination de la teneur en extrait sec a été faite sur deux prises d'essai différentes qu'on a laissées à l'étuve à 100°, jusqu'à poids constant. L'extrait contient 36,4 % de matières solubles.

La détermination de la teneur en cendres sur cet extrait sec nous a donné 3 gr. 20 de cendres pour 100 gr. de cet extrait sec. L'odeur très nette de vanilline dégagée au cours de l'obtention des cendres est un indice de la présence chez les oignons d'acide protocatéchique transformé par pyrogénéation en aldéhyde protocatéchique. Cet acide protocatéchique d'ailleurs a été isolé de l'oignon à plusieurs reprises en particulier par LINK, ANGELL et WALKER (7).

B. — DOSAGE DES SUCRES

Un essai préliminaire de réduction de la liqueur cupropotasique ayant montré dans l'extrait la présence de substances immédiatement réductrices en grande quantité, nous

(6) H. TROUILLET. Humidité et cendres de certains extraits officinaux. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1929.

(7) K. P. LINK, H. R. ANGELL, J. C. WALKER. The isolation of protocatechic acid from pigmented onion scales and its significance in relation to disease resistance in onions. *Journ. of Biol. Chem.*, 1929, **81**, p. 369.

en avons fait le dosage par la méthode de G. BERTRAND (8), qui a indiqué une teneur de 33 % de matières réductrices évaluées en glucose. Parmi celles-ci nous avons caractérisé le glucose et le mannose par l'obtention d'une part de mannoséhydrazone à froid et d'autre part de glucosazone à chaud dont nous avons vérifié les caractères cristallographiques au microscope et vérifié les points de fusion au bloc MAQUENNE, semblables à ceux réalisés avec du glucose et du mannose purs. Cet extrait est donc particulièrement riche en glucides réducteurs, puisque sur 36 gr. 40 de matières extractives, 33 % appartiennent à des sucres.

DÉVIATION POLARIMÉTRIQUE

La lecture polarimétrique dans un tube de 2 dm. sur une solution correspondant à 0 cm³ 65 d'extrait dans 100 cm³ d'eau après défécation au réactif de COURTONNE donne —0°4'.

Sur une autre partie de la solution on procède à l'inversion en traitant 50 cm³ de cette solution par 2 cm³ HCl offic. au bain-marie bouillant pendant 20 minutes. Après défécation au réactif de COURTONNE, la lecture au tube polarimétrique de 2 dm. a été exactement la même — 0°4'.

Ce qui semblerait donc indiquer l'absence de polysaccharides dans l'extrait.

ESSAI PHYSIOLOGIQUE DE L'EXTRAIT D'OIGNONS SUR LA GLYCÉMIE DU LAPIN

Dans chaque expérience on injecte par voie sous-cutanée, dans la région abdominale, 5 cm³ d'extrait correspon-

(8) G. BERTRAND, Le dosage des sucres réducteurs. *Bull. Sc. Pharm.*, 1907, **14**, p. 7.

dant à 36 gr. 7 d'oignons frais et on dose les sucres réducteurs dans le sang de lapin prélevé par injection intracardiaque une heure après le début du jeûne, puis 17 heures, 23 heures et 42 heures après.

Les résultats consignés dans le tableau suivant sont exprimés en milligr. pour 100 cm³ de sang.

LAPINS	TAUX INITIAL	APRÈS INJECTIONS				HYPOGLYCÉMIE MAXIMUM
	<i>après 12 h. de jeûne</i>	<i>après 17 h.</i>	<i>après 23 h.</i>	<i>après 42 h.</i>		
I ♂	130	159	63	110	51 %	
II ♂	89	78	78	—	12 %	
III ♂	77	72	—	107	24 %	
IV ♂	76	172	63	—	17 %	
V ♀	110	155	78	—	29 %	

Conclusions. — D'après ces cinq exemples on peut donc constater que l'extrait d'oignons a une action hypoglycémisante assez nette.

L'hyperglycémie momentanée que l'on remarque dans plusieurs cas rappelle celle que l'on observe à la suite d'injections d'insuline ou de sulfate de galépine (TANRET et SIMONNET) (9).

D'autre part, on a pu constater, en particulier pour le lapin n° II, certains phénomènes physiologiques, qui rappellent étrangement ceux consécutifs aux injections d'insuline : 24 heures après l'injection, le bruit fait par une porte fermée brutalement déclancha une crise violente caractérisée par des sauts fréquents et désordonnés de l'animal dans sa cage, des convulsions. Puis l'animal s'est allongé la tête sur le côté, les pattes en extension, les yeux sortant des orbites ; la respiration, à ce moment, était très

(9) TANRET et SIMONNET. *Loc. cit.*

difficile et très rapide. L'animal revint à son état normal au bout d'environ 10 minutes. Mais une vingtaine de minutes après, un autre bruit provoqua une autre crise, toutefois moins violente, et caractérisée surtout par de la dyspnée et par des mouvements saccadés du train postérieur.

Il eût été évidemment intéressant de faire un prélèvement pendant ces crises, mais l'état de sensibilité extrême dans lequel se trouvait l'animal ne nous a pas permis de le faire.

II. — EXTRAIT D'OIGNONS STABILISÉS PAR L'ALCOOL

A 95° BOUILLANT

Préparation. — On prend 1.600 grammes de gros bulbes d'oignons débarrassés de leur première tunique, on les coupe en petits morceaux et on les traite par 3.200 cm³ d'alcool à 95° bouillant pendant 30 minutes en présence de 0 gr. 50 de carbonate de calcium. On sépare la liqueur alcoolique à laquelle on ajoute le jus résultant de l'expression du résidu. Le gâteau est traité à nouveau par 1.000 cm³ d'alcool à 95° bouillant en présence de carbonate de calcium.

On exprime et les liqueurs sont réunies aux premières. On filtre, on prélève 2.000 cm³ correspondant à 650 grammes d'oignons frais qu'on distille dans le vide à très basse température jusqu'à disparition de l'alcool. On continue la concentration dans le vide sulfurique en présence d'anhydride phosphorique jusqu'à un volume de 110 cm³ dont

110
5 cm³ correspondent à $\frac{110}{650 \times 5} = 30$ gr. d'oignons frais.

Le dosage des sucres réducteurs par la méthode de G. BERTRAND a montré que l'extrait renfermait 11.75 % de matières réductrices évaluées en glucose.

ESSAI PHYSIOLOGIQUE DE CET EXTRAIT SUR LA GLYCÉMIE DU LAPIN

Dans chaque cas on a injecté 5 cm³ d'extrait par voie sous-cutanée dans la région abdominale et on a prélevé le sang dans les mêmes conditions.

Les dosages des substances réductrices (en glucose), exprimées en mgr./100 cm³ de sang contenues dans 100 cm³ de sang, sont consignés dans le tableau suivant :

LAPINS	TAUX INITIAL	APRES INJECTIONS				HYPOGLYCÉMIE MAXIMUM
	<i>après 12 h. de jeûne</i>	<i>après 17 h.</i>	<i>après 23 h.</i>	<i>après 42 h.</i>		
I ♂	97	92	105	89	8 %	
II ♂	123	100	108	125	17 %	
III ♂	140	117	66	60	57 %	
IV ♂	162	72	111	114	55 %	

Conclusions. — On a encore constaté une action hypoglycémiante très nette, mais cependant moins forte qu'avec l'extrait précédent obtenu avec les plantes traitées par la neige carbonique, mais il convient de faire remarquer que les 5 cm³ injectés correspondent à 30 gr. d'oignons au lieu de 36 gr. 70.

Dans ces essais nous n'avons pu noter aucun phénomène physiologique.

III. — ETUDE COMPARATIVE DE DEUX EXTRAITS PRÉPARÉS SIMULTANÉMENT À PARTIR DU MÊME LOT D'OIGNONS, L'UN OBTENU APRÈS LE TRAITEMENT PAR LA NEIGE CARBONIQUE, L'AUTRE APRÈS STABILISATION PAR L'ALCOOL BOUILLANT.

Les deux extraits étudiés plus haut avaient été préparés à partir de lots d'oignons différents et à des dates différentes, il nous a paru intéressant d'essayer deux extraits obtenus

nus différemment mais préparés simultanément et à partir d'un même lot d'oignons.

Nous ne reviendrons pas sur le détail de leurs préparations qui sont en tous points semblables à celles des extraits précédents.

Nous appellerons : *Extrait A*, celui obtenu après traitement par la neige carbonique dont 5 cm³ correspondent cette fois à 40 gr. 65 d'oignons frais.

Extrait B, celui obtenu après stabilisation par l'alcool bouillant dont 5 cm³ correspondent à 31 gr. 75 d'oignons frais.

Les résultats sont réunis dans le tableau suivant :

MATIERES REDUCTRICES EN mgr/100 cm³ DE SANG (EN GLUCOSE)

LAPINS	EXTRAITS	TAUX INITIAL	APRES INJECTIONS				HYPO- GLYCÉMIE MAXIMUM
			après 12 h. de jeûne	après 17 h.	après 23 h.	après 42 h.	
I ♂	A	83	100	81	—	—	2 %
II ♂	A	85	93	67	90	—	22 %
III ♂	A	100	76	110	144	—	24 %
IV ♂	A	117	128	69	127	—	41 %
V ♀	B	97	156	73	77	—	24 %
VI ♀	B	80	90	134	77	—	3 %
VII ♀	B	117	88	142	—	—	24 %

On constate dans toutes les expériences une action hypoglycémiant qui semble un peu plus accentuée à la suite des injections de l'Extrait A, préparé après traitement des plantes fraîches par la neige carbonique.

On constate cependant quelques cas aberrants pour lesquels les injections n'ont provoqué aucune hypoglycémie. Ces cas assez rares (12 % dans nos expériences sur plus de 150 lapins), rentrent dans le cadre des cas aberrants qu'on rencontre dans toutes les expériences du même genre.

Nous citons un exemple de ces cas aberrants qui n'ont pu être signalés dans le tableau.

LAPIN	TAUX INITIAL			
	<i>après 12 h. de jeune</i>	<i>17 h. après injection</i>	<i>23 h. après injection</i>	<i>42 h. après injection</i>
— ♀	— 81	— 103	— 100	— 113

Une autre remarque intéressante doit être faite : dans 88 % des cas où s'est produit une hypoglycémie nous avons constaté 44 % des cas où cette baisse du sucre sanguin a suivi l'injection de l'extrait d'oignons et 44 % des cas où cette baisse a été précédée d'une hyperglycémie plus ou moins importante.

Comme nous l'avons déjà fait remarquer, cette hyperglycémie initiale se rencontre souvent dans les traitements insuliniens et les différents auteurs qui ont fait des recherches sur le même sujet, en particulier SIMONNET et TANRET, n'ont pas manqué de faire la même constatation.

Nous pouvons donc conclure en confirmant les opinions de J.-B. COLLIP :

1° Que les extraits de bulbes d'oignons font baisser le taux glycémique du sang quand on les injecte par voie sous-cutanée ;

2° Que les extraits sont bien supportés par les animaux, qui ne semblent en aucune façon souffrir de leur injection ;

3° Que les extraits préparés après traitement par la neige carbonique semblent plus actifs sur la glycémie du lapin que les extraits préparés après stabilisation par l'alcool à 95° bouillant ;

4° Que l'action de ces extraits est plus lente que celle de l'insuline, puisque dans de nombreux cas on peut en-

core constater une hypoglycémie au bout de 24 heures et que cette action est aussi plus tardive que celle de l'insuline ;

5° Que dans certains cas ces extraits provoquent une crise dont les manifestations sont tout à fait semblables à celles provoquées par les dérivés guanidiniques.

II. — LAITUE

Préparation d'un extrait de laitue et essai de son action sur la glycémie

On prend 1.600 grammes de laitue fraîche, soigneusement nettoyée et débarrassée des feuilles les plus externes. On les coupe en petits morceaux et on les introduit dans une grande terrine en grès vernissé. On les pulvérise après traitement au moyen de la neige carbonique exactement dans les mêmes conditions que celles qui ont été décrites pour les extraits d'oignons, jusqu'à ce qu'on obtienne une poudre grossière presque cassante. On introduit alors dans un grand ballon de verre Pyrex de 10 litres avec 5 litres 600 d'alcool à 95° et 2 gr. 50 de carbonate de chaux. On laisse en contact en agitant le plus souvent possible pendant 48 heures. On obtient ainsi une liqueur de belle couleur verte. On recueille cette liqueur ainsi que le jus résultant de l'expression du résidu et on concentre dans le vide à basse température (25° à 30°). La concentration est poussée jusqu'à 250 cm³.

Donc 5 cm³ d'extrait correspondent à $\frac{1.600 \times 5}{250} = 32$ grammes de laitue fraîche.

Le dosage des matières réductrices indique une teneur de 5,75 % exprimée en glucose.

Les essais physiologiques sur la glycémie du lapin nous ayant donné des résultats moins nets que dans le cas de l'Oignon nous avons fait des essais avec un extrait dialysé.

Avec une fraction de 50 cm³ de l'extrait on prépare un extrait dépourvu de glucides par dialyse à travers une mem-

brane constituée par un cæcum de mouton. Après la dialyse on ramène le liquide contenu dans le dialyseur à 50 cm³.

Action de l'extrait dialysé sur la glycémie du lapin

On procède comme précédemment en injectant à chaque fois 5 cm³ par voie sous-cutanée dans la région abdominale.

MATIERES REDUCTRICES EN mgr/100 cm³ DE SANG (EN GLUCOSE)

LAPINS	TAUX INITIAL	APRES INJECTIONS				HYPOT-GLYCÉMIE MAXIMUM
	<i>après 12 h. de jeûne</i>	<i>après 3 h. 30</i>	<i>après 6 h.</i>	<i>après 27 h. 30</i>		
I ♂	117	110	161	97		17 %
II ♂	154	<i>après 14 h.</i> 144	<i>après 23 h.</i> 110	<i>après 27 h.</i> 107	<i>après 44 h.</i> 101	34 %
III ♂	99	<i>après 15 h.</i> 91	<i>après 22 h.</i> 96			8 %
IV ♂	98	<i>après 20 h.</i> 102	<i>après 24 h.</i> 80	<i>après 39 h.</i> 96		18 %

Conclusions. — Cet extrait semble être moins hypoglycémiant que les précédents.

On constate, pour un cas seulement, une hypoglycémie très nette de 34 % se produisant du reste après une baisse régulière du sucre sanguin.

Les autres chiffres sont trop voisins de ceux que l'on constate avec les lapins à jeun pour nous permettre de conclure à une action hypoglycémiante des feuilles de laitue.

III. — VICIA SATIVA L.

*Préparation de différents extraits obtenus
à partir de la germination de graines de Vicia sativa L.*

Avec les graines de Vesce, nous pouvions avoir un matériel d'étude plus stable que les organes végétatifs précédents. Nous avons toute la latitude de faire le traitement sur des germes dont nous pouvions voir l'évolution et que nous pouvions stabiliser aussitôt un certain développement obtenu. La germination des graines est, en effet, très facile à obtenir au laboratoire. Après les avoir laissées tremper préalablement dans de l'eau pendant 24 heures, on les dispose dans de grandes cuves, genre cuves de photographie, sur du coton imbibé d'eau et recouvert d'une feuille de papier filtre. Il faut avoir soin de ne mettre qu'une seule couche de graines et de surveiller avec soin l'imbibition du coton hydrophile, qui doit être constante. A la température du laboratoire, c'est-à-dire environ 18°, on obtient rapidement une quantité suffisante de germes. Dix jours au maximum sont nécessaires pour terminer cette germination. Les tigelles récoltées ont à peu près quatre à cinq centimètres de long.

Avant de préparer les extraits, on nettoie les germes avec soin en les séparant des restes des téguments de la graine qui peuvent encore adhérer aux cotylédons.

**A) EXTRAIT DE GERMES ENTIERS (TIGELLES, COTYLEDONS
ET RADICELLES)**

700 grammes de germes sont traités par 1.950 cm³ d'alcool à 95° bouillant en présence de 0 gr. 50 de carbonate de calcium et dans les mêmes conditions que pour les bulbes d'oignons.

On concentre à 285 cm³, donc 1 cm³ d'extrait correspond
700
à — = 2 gr. 25 de germes et 5 cm³ à 11 gr. 25 de germes.
285

Le dosage des substances réductrices par la méthode de G. BERTRAND nous a donné 1.65 % exprimés en glucose.

Cependant, la déviation polarimétrique sur une dilution correspondant à 1 cm³ 77 d'extrait au tube de deux décimètres est de + 0°8. Après hydrolyse de cette solution chauffée pendant vingt minutes au bain-marie bouillant avec 2 cm³ HCl officinal, la déviation est encore de + 0°8.

Il n'y a donc pas de polysaccharides dans cette solution.

PRÉSENCE D'ASPARAGINE

Les flacons dans lesquels étaient renfermés les extraits avant leur concentration présentaient sur leurs parois un produit cristallisé qui, recueilli, s'est montré sous forme de petits cristaux très brillants, très peu solubles dans l'alcool à froid, plus à chaud, dans lesquels la recherche de l'azote a été nettement positive. Ce produit a été caractérisé comme étant de l'Asparagine, qui a d'ailleurs été déjà souvent signalée dans les germes de différentes espèces de *Vicia*.

RECHERCHE DE LA GUANIDINE OU DE DÉRIVÉS GUANIDINIQUES

La présence d'un composé du groupe des acides aminés comme l'Asparagine, nous a incité à rechercher si l'extrait ne renfermait pas de la Guanidine ou des composés guanidiniques.

Cette recherche a été effectuée par la méthode SHOYO SAKAGUCHI (10), en opérant de la façon suivante. On prélève une petite quantité du précipité de phosphotungstates

(10) SHOYO SAKAGUCHI. Ueber eine neue Farbenreaktion von Protein und Arginin. *J. Biochem. (Japan)*, 1925, **5**, p. 25.

obtenu en ajoutant à 5 cm³ d'extrait, goutte à goutte, une solution d'acide phosphotungstique à 5 %. On le dilue dans de l'eau distillée, on alcalinise par de la soude et on ajoute 3 gouttes d'une solution de α naphtol dans l'alcool à 70°, puis goutte à goutte une solution de Na OCl à 5 %. On obtient une coloration rouge caractéristique.

ACTION SUR LA GLYCÉMIE DE L'EXTRAIT DE GERMES TOTAUX
DE *Vicia sativa* L.

Dans chaque expérience on injecte par voie sous-cutanée dans la région abdominale 5 cm³ d'extrait correspondant à $5 \times 2,45 = 12$ gr. 25 de germes. Le dosage du sucre a été fait suivant la technique habituelle.

MATIERES REDUCTRICES EN mgr/100 cm³ DE SANG (EN GLUCOSE)

LAPINS	TAUX INITIAL	APRES INJECTIONS				HYPO-GLYCÉMIE MAXIMUM
	après 12 h. de jeûne	après 3 h. 30	après 6 h.	après 31 h.	après 35 h.	
I ♂	113	78	111	119	126	30 %
II ♂	102	après 16 h. 89	après 22 h. 60	après 40 h. 94		41 %
III ♀	154	après 30 minutes 101	après 4 h. 71	après 21 h. 137	après 30 h. 96	53 %
IV ♀	103	après 16 h. 96	après 21 h. 113	après 40 h. 75		27 %

Les lapins montrent donc une hypoglycémie très nette après l'injection de 5 cm³ de l'extrait. Cette hypoglycémie apparaît assez rapidement, comme on peut le constater pour les lapins I et III, chez lesquels ce dosage a été pratiqué dans un cas 30 minutes, dans l'autre 3 heures 30 après l'injection.

B) EXTRAIT DE COTYLEDONS DE GERMES DE *VICIA SATIVA* L.
DEBARRASSES DE LA TIGELLE ET DE LA RADICELLE

Dans une certaine quantité de germes nous avons soigneusement séparé les cotylédons des tigelles et des radicules.

250 grammes de cotylédons ont été traités par 950 cm³ d'alcool à 95° en présence de 0 gr. 50 de carbonate de calcium. On a concentré ensuite à 75 cm³.

Un centimètre cube d'extrait correspondait donc à $\frac{250}{75} = 3$ gr. 33 de cotylédons et 5 cm³ à 3 gr. 33 $\times$ 5 soit 16 gr. 65 de cotylédons.

Le dosage des substances réductrices (méthode G. BERTRAND) nous a donné un chiffre faible: 0,13 % en sucre.

La déviation observée au tube de 2 dcm. sur une solution contenant 1 gr. 77 d'extrait pour 100 cm³ est de $\mp$ 0°16. Cette déviation n'a pu changer après chauffage de la solution pendant 20 minutes au bain-marie bouillant avec 2 cm³ HCl officinal.

L'Asparagine a cristallisé comme la première fois sur les parois des flacons.

La recherche de la guanidine ou des dérivés guanidiniques par la méthode SHOYO SAKAGUCHI s'est montrée nettement positive.

ACTION SUR LA GLYCÉMIE DE L'EXTRAIT DE COTYLEDONS
DE GERMES DE *Vicia sativa* L.

Pour chaque lapin on injecte par voie sous-cutanée dans la région abdominale 5 cm³ d'extrait correspondant à $5 \times 3.33 = 16$ gr. 65 de cotylédons et les matières réductrices du sang sont données d'après les titrages précédemment indiqués.

MATIERES REDUCTRICES EN mgr/100 cm³ DE SANG (EN GLUCOSE)

LAPINS	TAUX INITIAL	APRES INJECTIONS			HYPOGLYCÉMIE MAXIMUM
	<i>après 12 h. de jeûne</i>	<i>après 16 h.</i>	<i>après 22 h.</i>	<i>après 41 h.</i>	
I ♀	104	119	93	76	26 %
II ♀	97	153	115	78	18 %
III ♂	108	83	76	122	29 %
		<i>après 17 h. 30</i>	<i>après 23 h.</i>	<i>après 45 h.</i>	
IV ♂	118	123	85	112	27 %

On constate une hypoglycémie très nette des lapins I, III, IV, moins nette pour le lapin II.

Dans l'ensemble, l'action hypoglycémiante de cet extrait est cependant moins forte que pour l'extrait de germes totaux et l'effet semble plus tardif, alors qu'on a injecté cependant une plus forte proportion de matières solubles.

C) EXTRAITS DE TIGELLES ET RADICELLES DE GERMES DE VICIA SATIVA L. PRIVÉS DE COTYLEDONS

400 grammes de tigelles et radicules privées de cotylédons sont traités par 1.150 cm³ d'alcool à 95°. On a concentré à 120 cm³. Donc 1 cm³ d'extrait correspond à

$$\frac{400}{120} = 3 \text{ gr. } 33 \text{ de tigelles et de radicules, et } 5 \text{ cm}^3 \text{ à}$$

$$3,33 \times 5 = 16 \text{ gr. } 65.$$

Les matières réductrices sont plus abondantes dans cet extrait que dans celui de cotylédons. L'extrait renferme, en effet 4,95 % de ces substances évaluées en glucose après dosage par la méthode G. BERTRAND.

La déviation polarimétrique observée sur une solution correspondant à 1 gr. 77 d'extrait au tube de 2 cm. est de

A = $\pm 0^{\circ}10$. Après hydrolyse par 2 cm³ HCl officinal la déviation n'a pas varié.

L'asparagine s'est montrée aussi abondante sur les parois du flacon et la recherche de la guanidine et des dérivés guanidiques s'est également montrée positive.

ACTION SUR LA GLYCÉMIE DE L'EXTRAIT DE TIGELLES
ET DE RADICELLES DE GERMES DE *Vicia sativa* L.

On injecte par voie sous-cutanée dans la région abdominale 5 cm³ d'extrait correspondant à 5 × 3 gr. 33, soit 16 gr. 65 de tigelles et radicelles et l'on pratique le dosage des sucres réducteurs dans le sang après ponction intra-cardiaque.

MATIERES REDUCTRICES EN mgr/100 cm³ DE SANG (EN GLUCOSE)

LAPINS	TAUX INITIAL	APRES INJECTIONS				HYPOT-GLYCÉMIE MAXIMUM
	<i>après 12 h. de jeûne</i>		<i>après 6 h.</i>	<i>après 24 h.</i>	<i>après 30 h.</i>	
I ♀	105		103	124	83	27 %
II ♀	122	<i>après 6 h.</i>	<i>après 24 h.</i>	<i>après 30 h.</i>		44 %
		80	121	68		
III ♂	130	<i>après 6 h.</i>	<i>après 24 h.</i>	<i>après 30 h.</i>		43 %
		109	73	94		
IV ♂	89	<i>après 6 h.</i>	<i>après 24 h.</i>	<i>après 30 h.</i>		43 %
		68	97	50		
V ♀	115	<i>après 18 h.</i>	<i>après 24 h.</i>	<i>après 42 h.</i>		36 %
		124	88	73		

Les lapins ont tous montré une hypoglycémie très nette après l'injection.

L'effet semble assez rapide, l'hypoglycémie est, en effet nettement marquée au bout de six heures pour les lapins I, II, III et IV. Le lapin V a eu une légère hyperglycémie après l'injection.

Cet extrait s'est montré nettement plus actif que l'extrait de germes totaux ou que l'extrait de cotylédons surtout. Il semble donc bien que les principes hypoglycémians se développent en même temps que la plante et existent surtout dans les parties végétatives, où les phénomènes de métabolisme sont les plus actifs.

IV. — GALEGA

*Préparation d'un extrait de germes de Galega officinalis L.
et essai de son action sur la glycémie*

287 gr. 30 de germes ont été traités par 750 cm³ d'alcool à 95° bouillant à reflux pendant 20 minutes en présence de carbonate de calcium. On concentre ensuite à 120 cm³.

Donc 1 cm³ d'extrait = $\frac{287,30}{120}$ soit 2 gr. 30 de germes
et 5 cm³ = 2,30 × 5 soit 11 gr. 50.

Le dosage, par la méthode de G. BERTRAND, des matières réductrices nous a donné 0,860 % de ces substances exprimées en glucose.

La déviation polarimétrique examinée sur une solution à 1,77 dans 100 cm³ d'eau au tube de 2 dcm. est de + 0°10 avant et après interversion pratiquée d'après la technique déjà indiquée.

La recherche de composés guanidiques par la méthode de SHOYO SAKAGUCHI a été naturellement positive puisque nous avons vu que la Galégine possédait le noyau guanidine.

ESSAI SUR LA GLYCÉMIE

Dans chaque cas on injecte par la voie sous-cutanée dans la région abdominale 5 cm³ d'extrait correspondant à :
5 × 2,39 = 11 gr. 95 de germes.

MATIERES REDUCTRICES EN mgr/100 cm³ DE SANG (EN GLUCOSE)

LAPINS	TAUX INITIAL	APRES INJECTIONS				HYP0- GLYCÉMIE MAXIMUM
	<i>après 12 h. de jeûne</i>	<i>après 17 h.</i>	<i>après 24 h.</i>	<i>après 42 h.</i>		
I ♀	103	70	150	69		33 %
II ♀	160	<i>après 17 h.</i> 51	<i>après 24 h.</i> 116	<i>après 42 h.</i> 140		68 %
III ♂	121	71	91	129		41 %
IV ♀	115	<i>après 17 h.</i> 100	<i>après 24 h.</i> 74	<i>après 42 h.</i> 78		35 %
		<i>après</i> 30 minutes	<i>après</i> 1 h. 30	<i>après 17 h.</i> 77	<i>après 42 h.</i> 79	
V ♀	92	83	68			26 %

Cet extrait dans les cinq expériences que nous avons faites, s'est montré nettement hypoglycémiant.

Cette action, d'après l'exemple N° 5, semble être immédiate et pour les cinq expériences assez durable et persistante (au moins 40 heures).

V. — ORGE

Préparation d'un extrait de germes d'orge et essai de son action sur la Glycémie

Des graines d'orge sont mises à germer sur de grandes assiettes recouvertes de coton continuellement imbibé d'eau. On laisse à une température de 18° à 20°. Au bout d'une huitaine de jours, on a récolté 845 grammes de germes qui ont été traités par 2.250 cm³ d'alcool à 95° bouillant au réfrigérant à reflux en présence de 1 gr. de carbonate de calcium pendant 20 minutes.

On décante l'alcool. Le résidu est pressé. Le jus d'expression ajouté à l'alcool et le gâteau traité à nouveau par 1.000 cm³ d'alcool à 95° bouillant + 0 gr. 50 de carbonate de calcium. Le résidu est pressé. Le jus et liqueurs alcooliques sont réunis, filtrés et distillés sous pression réduite jusqu'à un volume de 110 cm³.

Un cm³ d'extrait correspond donc à $\frac{845}{110} = 8 \text{ gr. } 59.$

Et 5 cm³ d'extrait correspondent donc à 8 gr. 59 × 5 = 42 gr. 95 de germes frais.

L'extrait renferme 1,25 % de substances réductrices évaluées en glucose.

La déviation polarimétrique d'une solution d'extrait contenant 1,77 pour 100 cm³ d'eau au tube de 2 décimètres est de + 0° 30 minutes avant hydrolyse et de + 0° 16 minutes après hydrolyse de 20 minutes au bain-marie bouillant, en présence de 2 cm³ HCl officinal. La recherche des dérivés guanidiniques par la réaction de SHOYO SAKAGUCHI s'est montrée nettement positive.

ACTION SUR LA GLYCÉMIE

On injecte 5 cm³ d'extrait par voie sous-cutanée dans la région abdominale pour chaque lapin mis en expérience et on dose les substances réductrices du sang après plusieurs heures.

MATIERES REDUCTRICES EN mgr/100 cm³ DE SANG (EN GLUCOSE)

LAPINS	TAUX INITIAL	APRES INJECTIONS				HYPOTGLYCÉMIE MAXIMUM
	<i>après 12 h. de jeûne</i>	<i>après 15 h.</i>	<i>après 23 h.</i>	<i>après 40 h.</i>		
I ♂	172	123	107	143		37 %
		<i>après 15 h.</i>	<i>après 23 h.</i>	<i>après 40 h.</i>		
II ♂	100	171	86	168		14 %
		<i>après 17 h.</i>	<i>après 25 h.</i>	<i>après 40 h.</i>		
III ♀	155	124	142	150		20 %
		<i>après 17 h.</i>	<i>après 25 h.</i>	<i>après 40 h.</i>		
IV ♀	166	153	168	160		7 %
		<i>après 30 minutes</i>	<i>après 1 h.</i>	<i>après 2 h.</i>	<i>après 3 h.</i>	
V ♂	126	117	133	205	133	
					<i>après 4 h.</i>	38 %
					77	

L'extrait essayé s'est montré hypoglycémiant dans les cas des lapins I, II, III, V. L'action est plus douteuse pour le lapin IV. Contrairement à ce que l'on a pu constater pour l'extrait de Galéga, l'action n'est pas immédiate ; il se produit même une hyperglycémie assez marquée dans certains cas (II), immédiatement après l'injection et l'hypoglycémie ne peut alors se constater qu'au bout d'un certain nombre d'heures.

VI. — INFLUENCE DU VIEILLISSEMENT SUR LE POUVOIR HYPOGLYCEMIANT DES EXTRAITS VEGETAUX

Il était intéressant de voir si les propriétés hypoglycémiantes des extraits ne diminuaient pas avec le temps.

Pour faire cette étude, nous nous sommes naturellement servi de deux extraits dont l'activité avait été reconnue la plus forte, et qui avaient été conservés pendant un an dans des flacons bien bouchés et avec quelques gouttes de toluène pour éviter le développement de moisissures.

Les deux extraits essayés furent :

L'un A : Un extrait de germes de *Galega officinalis* L. dont 5 cm³ correspondaient à 20 grammes de germes frais.

L'autre B : Un extrait de germes totaux de *Vicia sativa* L. dont 5 cm³ correspondaient à 17 grammes de germes frais.

Dans l'échantillon A comme dans l'échantillon B, après un an, la recherche des dérivés guanidiniques s'est montrée encore nettement positive.

Les essais ont été faits suivant la technique habituelle et les chiffres du dosage des substances réductrices sont consignés dans le tableau suivant.

MATIERES REDUCTRICES EN mgr/100 cm³ DE SANG (EN GLUCOSE)

LAPINS		TAUX INITIAL	APRES INJECTIONS		HYPOGLYCÉMIE MAXIMUM
		après 12 h. de jeûne	après 17 h.	après 24 h.	
I ♂	A	103	89	77	25 %
II ♂	A	119	après 17 h. 127	après 44 h. 132	Hyperglycémie
III ♂	A	92	après 5 h. 173	après 24 h. 120	Hyperglycémie
IV ♀	A	140	après 6 h. 135	après 30 h. 132	5 %
V ♂	B	90	après 16 h. 124	après 24 h. 97	Hyperglycémie
VI ♂	B	89	après 16 h. 94	après 24 h. 105	Hyperglycémie

Ces deux extraits essayés sur six sujets différents n'ont donc produit de l'hypoglycémie nettement que dans un seul cas. On peut donc affirmer qu'au bout d'un an de conservation, ils ont perdu toute activité hypoglycémiante et sont devenus hyperglycémiants.

Ce renversement de l'action ne peut s'expliquer que par une modification, une hydrolyse probable des principes actifs de ces extraits.

B. — RECHERCHE DE LA PARTIE ACTIVE DES EXTRAITS VÉGÉTAUX

Les essais avec les différents extraits végétaux nous permettent, semble-t-il, d'affirmer leurs propriétés hypoglycémiantes.

On constate que tous les extraits essayés donnent les réactions des composés guanidiniques.

Si la propriété hypoglycémiante pouvait s'expliquer pour les extraits d'Oignons, de Galega, de Vicia, d'Orge, de Laitue, etc., par la présence de ces composés azotés, il était dès lors intéressant de connaître la nature du principe chimique qui produisait l'hypoglycémie chez le lapin à la suite d'une injection d'extrait d'oignons par exemple. Nous avons alors essayé de localiser la partie la plus active d'extraits d'oignons que nous avions en grande quantité, après avoir fait une séparation des divers principes que l'on pouvait y rencontrer.

La composition chimique des oignons est assez complexe et il n'est pas inutile de rappeler ici quels en sont les principaux constituants. On y trouve principalement :

1° Des substances minérales : de la silice, de la chaux principalement à l'état de malate de Ca, des chlorures, des sulfates, etc..., en assez grandes quantités, ainsi que d'autres composés minéraux en quantités minimes ;

2° Des substances azotées, des acides aminés ;

3° Des substances soufrées : composés sulfurés divers parmi lesquels le sulfure d'allyle ;

4° De la quercétine ;

5° Des glucides : pentosanes, hexosanes, mannose, glucose et peut-être saccharose que nous n'avons pas cependant décelé ;

6° Des diastases, amylase, dextrinase, maltase, émulsine.

Les divers modes de stabilisation que nous avons employés détruisaient les ferments.

Les matières minérales ne peuvent avoir une action importante sur la glycémie.

Il était donc intéressant d'étudier :

- a) L'influence des lipides et des substances sulfurées contenues dans l'essence ;
- b) L'influence des protides ;
- c) L'influence des glucides.

I. — INFLUENCE DES LIPIDES

Extrait délipidé et débarrassé de l'essence contenant les principes sulfurés

On prend 1.500 cm³ des liqueurs alcooliques ayant servi à la préparation d'un extrait (stabilisé à l'alcool bouillant) et correspondant à 486 gr. 8 d'oignons frais. Après avoir chassé l'alcool on épuise le liquide avec l'éther, dans une ampoule à décantation jusqu'à ce que l'éther reste incolore, limpide et inodore. On peut alors considérer la délipidation comme terminée. La teinte jaune de l'extrait d'oignons s'est atténuée et le volume a diminué. On concentre alors cet extrait aqueux dans le vide sulfurique jusqu'à un volume de 80 cm³.

On emploie la même technique que pour les extraits précédents et on procède par injections de 5 cm³ d'extrait correspondant à 30 gr. d'oignons frais.

MATIERES REDUCTRICES EN mgr/100 cm³ DE SANG (EN GLUCOSE)

LAPINS	TAUX INITIAL	APRES INJECTIONS			HYPOGLYCÉMIE MAXIMUM
	après 12 h. de jeûne	après 17 h.	après 23 h.	après 42 h.	
I ♂	113	74	126	90	34 %
II ♂	84	100	112	105	Hyperglycémie
III ♀	112	84	100	109	25 %

Conclusions. — Sans multiplier les essais, on constate qu'en l'absence des lipides (et de l'essence soluble dans l'éther), cette préparation conserve à peu près son action hypoglycémiante primitive.

II. — INFLUENCE DE LA PARTIE AZOTÉE

1° Essais de précipitation des acides aminés

a) *Par l'acide silicotungstique.* — A 5 cm³ d'extrait on ajoute goutte à goutte une solution d'acide silicotungstique à 5 %. Dès les premières gouttes il se produit un louche n'augmentant pas avec de nouvelles additions de la solution d'acide.

b) *Par l'acide phosphotungstique à 5 %.* — A 5 cm³ d'extrait on ajoute goutte à goutte une solution d'acide phosphotungstique à 5 % jusqu'à ce que le filtrat ne donne plus de précipité par de nouvelles additions de cet acide. On obtient ainsi un précipité abondant montrant bien la présence en grande quantité d'acides aminés.

2° Recherche de la Guanidine et de ses dérivés

a) *Par la réaction de SHOYO SAKAGUCHI.* — On prélève une petite quantité du précipité de phosphotungstates, on le dilue dans l'eau distillée, on alcalinise par de la soude et on ajoute trois gouttes d'une solution de α naphtol dans l'alcool à 70°, puis, goutte à goutte, une solution de NaOCl à 5 % ; on obtient une coloration rouge caractéristique.

Une autre partie du précipité est lavée avec de l'eau distillée. Les eaux de lavage donnent encore cette réaction.

Tous les extraits d'oignons sur lesquels cette réaction fut

essayée directement ont donné la coloration rouge caractéristique.

b) *Par le nitrate d'argent en présence d'hydrate de baryum.* — 3 cm³ d'extrait d'oignons sont alcalinisés par l'eau de baryte. On ajoute 2 gouttes de solution d'azotate d'argent à 1 %. On obtient un précipité brun noirâtre instantanément. Ce précipité, dans les mêmes conditions que celui des phosphotungstates, donne très nettement la réaction de SHOYO SAKAGUCHI, ainsi du reste que le filtrat mais qui, lui, la donne beaucoup plus faiblement.

Conclusions. — De ces réactions on peut conclure à la présence certaine, dans les extraits d'oignons étudiés, de guanidine ou de dérivés guanidiques. Toutes ces réactions avaient été faites en comparaison avec une solution témoin, en l'espèce, une solution d'arginine à 8 %.

Malheureusement, la coloration et le trouble des extraits ne nous ont pas permis d'utiliser cette réaction colorée pour tenter un dosage colorimétrique.

La présence de composés guanidiniques expliquerait donc pour une grande part l'action hypoglycémiante de ces extraits et serait à rapprocher de celle du sulfate de galépine ou de certaines légumineuses. Il nous a donc semblé intéressant d'essayer une solution d'arginine, corps possédant un groupement guanidique et dont l'action hypoglycémiante est controversée, dans les conditions mêmes où nous nous étions placé pour étudier les extraits d'oignons.

Essai d'une solution d'Arginine à 8 %

On prépare une solution d'arginine à 8 % dans l'eau distillée et on procède par injection de 5 cm³ représentant 0 gr. 40 d'arginine par voie sous-cutanée dans la région abdominale.

MATIERES REDUCTRICES EN mgr/100 cm³ DE SANG (EN GLUCOSE)

LAPINS	TAUX INITIAL	APRES INJECTIONS			HYPOGLYCÉMIE MAXIMUM
	<i>après 12 h. de jeûne</i>	<i>après 17 h.</i>	<i>après 23 h.</i>	<i>après 27 h.</i>	
I ♂	95	69	73	131	27 %
II ♂	80	63	74	92	21

Conclusions. — Cette action hypoglycémiante se produit souvent suivant un mode très voisin de celui des extraits d'oignons. Il semble donc bien que l'action hypoglycémiante de ces derniers doive se rattacher aux dérivés guanidiniques qu'ils contiennent (11).

III. — INFLUENCE DES GLUCIDES

Extrait débarrassé des glucides par dialyse

Nous avons écarté tous les procédés chimiques d'élimination des glucides, ne voulant introduire aucune cause d'erreur, et nous avons eu recours à la dialyse à travers une membrane animale. Nous avons employé un cæcum de mouton qui constitue un dialyseur naturel et qui nous a donné de très bons résultats.

On introduit 50 cm³ d'extrait préparé avec l'oignon traité préalablement par la neige carbonique, 1 cm³ de cet extrait correspond à 8 gr. 13 d'oignons frais. On laisse la dialyse s'opérer jusqu'à ce que l'eau qui entoure le dialyseur ne donne plus de réaction de réduction à la liqueur cupro-potassique.

(11) G. TANRET et H. SIMONNET, en 1927, concluent, au contraire, que l'arginine n'exercerait pas d'action hypoglycémiante chez le lapin par injection.

G. TANRET et H. SIMONNET. Sur les propriétés hypoglycémiantes du sulfate de galéguine. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1927, **9**, p. 926.

On concentre le contenu du sac, qui a presque doublé de volume, jusqu'à obtention du volume primitif de 50 cm³. On procède alors par injection de 5 cm³, correspondant à 40 gr. 65 d'oignons frais débarrassés de ces glucides.

Le dosage des substances réductrices nous a donné les résultats suivants, consignés dans ce tableau :

MATIERES REDUCTRICES EN mgr/100 cm³ DE SANG (EN GLUCOSE)

LAPINS	TAUX INITIAL	APRES INJECTIONS			HYPOGLYCÉMIE MAXIMUM
	<i>après 12 h. de jeûne</i>	<i>après 17 h.</i>	<i>après 23 h.</i>	<i>après 42 h.</i>	
I ♂	117	73	127	113	37 %
II ♂	140	89	130	100	36 %
III ♂	88	96	78	80	11 %
IV ♀	87	85	86	80	8 %
V ♀	74	70	66	66	10 %
VI ♀	96	80	72	85	24 %
VII ♀	87	87	87		

On peut conclure que l'extrait débarrassé des glucides est encore hypoglycémiant, plus faiblement toutefois que les extraits contenant toutes les substances extractives.

Il était alors indispensable d'essayer comparativement l'extrait débarrassé des glucides et le dialysat contenant ces glucides.

On prend donc 30 cm³ d'un extrait préparé avec des oignons traités préalablement par la neige carbonique et dont 1 cm³ correspond à 8 gr. 1 d'oignons frais et on procède à la dialyse comme il a été expliqué précédemment. On concentre l'extrait débarrassé des glucides et le dialysat en distillant dans le vide à basse température de façon à les ramener chacun au volume primitif de 30 cm³.

On désigne par A l'extrait dialysé et par B le dialysat et on injecte dans chaque essai 5 cm³ de solution. Les résultats du dosage des matières réductrices du sang sont relevés dans le tableau suivant :

MATIERES REDUCTRICES EN mgr/100 cm³ DE SANG (EN GLUCOSE)

LAPINS	EXTRAITS	TAUX INITIAL	APRES INJECTIONS			HYPOGLYCÉMIE MAXIMUM
		<i>après 12 h. de jeûne</i>	<i>après 17 h.</i>	<i>après 23 h.</i>	<i>après 42 h.</i>	
I ♀	A	99	66	88	88	33 %
II ♀	A	76	60	73	—	21 %
III ♂	A	121	82	121	—	32 %
IV ♂	A	100	91	132	—	9 %
V ♂	B	80	110	87	117	Hyperglycémie
VI ♀	B	95	94	123	—	—
VII ♂	B	88	122	88	88	—
VIII ♀	B	95	100	91	98	4 %

On constate que la partie débarrassée des glucides conserve en partie son activité hypoglycémiante, cependant que la partie contenant les sucres ne semble pas douée de cette propriété mais provoque cependant un certain déséquilibre de la glycémie.

C'est alors qu'avant de tirer une conclusion définitive de ces expériences sur l'action des composés glucidiques qui pouvaient cependant contenir d'autres produits d'hydrolyse, nous avons pensé qu'il serait intéressant d'étudier l'action de solutions sucrées sur la glycémie du lapin.

Comme le glucose et le mannose existaient dans les extraits et que nous avons pu les y caractériser très nettement il était donc naturel d'essayer l'action du mélange de ces deux sucres.

Le résultat fut tellement différent de ce que nous attendions que nous avons jugé intéressant d'étudier l'action des différents sucres sur la glycémie.

C. — ESSAIS DE L'ACTION DE SOLUTIONS DE GLUCIDES PURS SUR LA GLYCEMIE DU LAPIN

I. — ESSAI D'UNE SOLUTION DE MANNOSE-GLUCOSE

On fait une solution dans l'eau distillée de 13 gr. 25 de mannose et de 13 gr. 25 de glucose pour 100 cm³ d'eau. c'est-à-dire à peu près les mêmes proportions que dans l'extrait obtenu à partir des oignons traités par la neige carbonique.

On procède par injections de 5 cm³ de cette solution sucrée par voie sous-cutanée dans la région abdominale exactement comme dans les essais précédents. Le dosage des matières réductrices dans le sang a donné les chiffres suivants :

MATIERES REDUCTRICES EN mgr/100 cm³ DE SANG (EN GLUCOSE)

LAPINS	TAUX INITIAL	APRES INJECTIONS			HYPOGLYCÉMIE MAXIMUM
	<i>après 12 h. de jeûne</i>	<i>après 17 h.</i>	<i>après 23 h.</i>	<i>après 42 h.</i>	
I ♂	108	55	81	93	49 %
II ♂	91	58	65	92	35 %
III ♀	116	78	93		32 %
IV ♀	81	94	68	81	16 %
V ♀	109	96	75	70	36 %

Ces cinq expériences sont très concordantes. Elles indiquent une hypoglycémie très nette consécutive à l'injection d'un mélange de glucose et de mannose.

Donc, si d'après les expériences précédentes, les extraits débarrassés des glucides, mais pouvant contenir d'autres substances, provoquent un déséquilibre dans la glycémie du lapin, nous constatons que les glucides seuls possèdent un pouvoir hypoglycémiant plus sûr et plus constant que les extraits qui contiennent des glucides mélangés à d'autres substances.

Il était naturel que nous cherchions alors à déterminer lequel des deux sucres intervenait le plus dans cette action sur la glycémie.

On a donc préparé une solution contenant pour 100 cm³ 26 gr. de mannose et une contenant pour 100 cm³ 26 gr. de glucose.

Nous avons expérimenté avec ces solutions en injectant 5 cm³ de chacune à des lapins différents.

Devant les résultats si curieux obtenus avec le mannose nous avons repris nos essais sur un grand nombre de lapins.

II. — ESSAI SUR LA GLYCÉMIE D'UNE INJECTION DE 5 CM³ D'UNE SOLUTION DE MANNOSE A 26 GR. 5 %

MATIERES REDUCTRICES EN mgr/100 cm³ DE SANG (EN GLUCOSE)

LAPIN.	TAUX INITIAL	APRES INJECTIONS				HYPOGLYCÉMIE MAXIMUM
		<i>après 12 h. de jeûne</i>	<i>après 17 h.</i>	<i>après 23 h.</i>	<i>après 42 h.</i>	
I ♂	163	94	94	124	42 %	
II ♂	109	95	82	117	24 %	
III ♂	108	96	94	108	12 %	
IV ♂	80	78	61	84	23 %	
V ♂	78	83	68	106	12 %	
VI ♂	96	96	88	64	33 %	
VII ♀	80	64	64	40	50 %	
VIII ♀	84	86	48	88	42 %	
IX ♂	88	88	72	56	35 %	
X ♂	116	96	72	88	37 %	

III. — ESSAI SUR LA GLYCÉMIE D'UNE INJECTION DE 5 CM³ D'UNE SOLUTION DE GLUCOSE A 26 GR. 5 %

MATIERES REDUCTRICES EN mgr/100 cm³ DE SANG (EN GLUCOSE)

LAPINS	TAUX INITIAL	APRES INJECTIONS				HYPOGLYCÉMIE MAXIMUM
	<i>après 12 h. de jeûne</i>	<i>après 17 h.</i>	<i>après 23 h.</i>	<i>après 42 h.</i>		
I ♂	72	90	70	90	—	
II ♂	85	82	76	95	15 %	
III ♀	119	73	79	126	38 %	
IV ♂	122	—	113	141	7 %	
V ♂	116	—	98	72	15 %	

Sans aucun doute, c'est la solution de mannose qui semble douée d'un véritable pouvoir hypoglycémiant tandis que pour le glucose cette action est beaucoup moins nette.

Il était donc tout naturel de pousser plus loin nos investigations et de faire porter nos recherches sur les autres sucres que l'on trouve constamment dans les végétaux : le Lévulose et le Saccharose.

IV. — ESSAI SUR LA GLYCÉMIE D'UNE INJECTION DE 5 CM³ DE SOLUTION DE LÉVULOSE A 26 GR. 5 %

MATIERES REDUCTRICES EN mgr/100 cm³ DE SANG (EN GLUCOSE)

LAPINS	TAUX INITIAL	APRES INJECTIONS			HYPOGLYCÉMIE MAXIMUM
	<i>après 12 h. de jeûne</i>	<i>après 17 h.</i>	<i>après 23 h.</i>	<i>après 42 h.</i>	
I ♀	85	77	95	77	9 %
II ♂	93	82	98	127	11 %
III ♂	117	83	88	107	29 %
IV ♂	84	100	68	193	19 %
V ♂	82	97	84	109	Hyperglycémie

V. — ESSAI SUR LA GLYCÉMIE D'UNE INJECTION DE 5 CM³ DE SOLUTION DE SACCHAROSE A 26 GR. 5 %

MATIERES REDUCTRICES EN mgr/100 cm³ DE SANG (EN GLUCOSE)

LAPINS	TAUX INITIAL	APRES INJECTIONS			HYPOGLYCÉMIE MAXIMUM
	<i>après 12 h. de jeûne</i>	<i>après 17 h.</i>	<i>après 23 h.</i>	<i>après 42 h.</i>	
I ♂	67	—	71	66	—
II ♂	93	98	85	107	8 %
III ♀	119	100	119	92	15 %
IV ♂	102	130	—	101	—

Il n'est donc pas douteux que le glucose et le saccharose provoquent une hypoglycémie mais qui n'est en rien comparable avec celle produite par le mannose.

VI. — CONTRÔLE DE CES ESSAIS SUR LES CHIENS

Ce fait, tout à fait remarquable, constaté sur le lapin méritait d'être contrôlé par des expériences sur les chiens. M. le Professeur GAUTRELET a eu l'amabilité de nous ouvrir son laboratoire pour faire ces expériences de contrôle sous sa direction. Nous sommes heureux de l'en remercier et de l'assurer de notre très grande gratitude.

Les expériences ont donc été faites sur des chiens non anesthésiés. Les prélèvements de sang ont été faits au moyen d'une canule introduite dans la fémorale.

Le dosage du sucre sanguin a été effectué par la méthode de BAUDOUIN et de LEWIN (Technique de P. FLEURY et J. MARQUE) (12).

Les quantités de mannose qui ont été injectées ont été calculées proportionnellement au poids des chiens et établies d'après celles qui avaient été injectées aux lapins.

CHIENS N° 1 — ♂, 7 kgs 500.

MATIERES REDUCTRICES EN mgr/100 cm³ DE SANG (EN GLUCOSE)

GLYCEMIE INITIALE	101
<i>Injection intrapéritonéale de 17 cm³ de Solution de Mannose à 20</i>	
Après 30 minutes	95
Après 1 h. 30	88
Après 2 h. 30	89
Après 3 h. 30	97
Après 4 h. 30	95
Après 5 heures	93
HYPOGLYCEMIE MAXIMUM	12 %

CHIENS N° 2 — ♀, 5 kgs 500.

MATIERES REDUCTRICES EN mgr/100 cm³ DE SANG (EN GLUCOSE)

GLYCEMIE INITIALE	92
<i>Injection de 15 cm³ de Solution de Mannose à 20</i>	
Après 4 h. 35	89
Après 5 h. 35	79
Après 6 h. 35	86
Après 7 h. 35	86
HYPOGLYCEMIE MAXIMUM	14 %

(12) P. FLEURY et J. MARQUE, *loc. cit.*

CHIEN N° 3 — ♂, 9 kgs.

MATIERES REDUCTRICES EN mgr/100 cm³ DE SANG (EN GLUCOSE)

GLYCEMIE INITIALE	105
<i>Injection de 20 cm³ de Solution de Mannose à 20 %</i>	
Après 40 minutes	134
Après 1 h. 40	90
Après 2 h. 25	99
Après 24 h. 30	108
HYPOGLYCEMIE MAXIMUM	14

Il est fort intéressant de signaler une hyperglycémie initiale, phénomène que nous avons parfois rencontré chez les lapins.

CHIEN N° 4 — ♂, 8 kgs.

MATIERES REDUCTRICES EN mgr/100 cm³ DE SANG (EN GLUCOSE)

GLYCEMIE INITIALE	97
<i>Injection de 18 cm³ de Solution de Mannose à 20 %</i>	
Après 30 minutes	98
Après 1 h. 30	93
Après 2 h. 30	86
Après 3 h. 30	82
Après 5 heures	91
HYPOGLYCEMIE MAXIMUM	15

Chez les quatre chiens, l'injection de mannose a produit une hypoglycémie assez marquée, moins intense toutefois que chez les lapins. On n'a observé chez ces mêmes chiens aucun phénomène d'un autre ordre sauf une hyperglycémie initiale bientôt suivie d'une hypoglycémie.

N.-B. — Dernièrement M. RATHERY et COSMULESCO (13) ont étudié les variations des sucres libres et protéidiques chez les diabétiques, à la suite d'ingestions de glucose avec ou sans insuline et ont constaté qu'à la suite d'ingestions de grosses

(13) F. RATHERY et COSMULESCO. Les variations du sucre libre et protéidique chez les diabétiques à la suite d'ingestion de glucose avec ou sans insuline. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **110**, p. 1264.

quantités de glucose (50 gr.), le sucre libre augmentait. Cette action serait donc totalement différente de celle que nous avons remarquée à la suite d'injections sous-cutanées d'environ 1 gramme de glucose pour un lapin d'environ 3 kilos.

LABBÉ, BOULIN et PETRESCO (14), en opérant récemment sur 29 malades, ont constaté que chez 15 d'entre eux l'hyperglycémie consécutive à l'ingestion de glucose était au contraire précédée d'un abaissement de la glycémie.

(14) M. LABBÉ, R. BOULIN, M. PETRESCO. Hypoglycémie alimentaire précoce. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **109**, p. 419.

CONCLUSIONS

Lorsque nous avons abordé l'étude des principes hypoglycémians d'origine végétale, nous avons comme programme de vérifier les travaux antérieurs et de rechercher ensuite s'il y avait lieu, la nature chimique du corps jouissant de cette action hypoglycémiante.

Par suite de la complexité même du sujet, il nous est très difficile d'apporter des conclusions définitives.

Nous avons pu cependant vérifier un certain nombre de faits et en mettre en évidence un certain nombre d'autres :

1° Tous les extraits végétaux essayés (Oignon, Laitue, Orge, Vesce et Galega) ont présenté une action hypoglycémiante indéniable.

2° Cette action hypoglycémiante se manifeste sous des intensités diverses suivant les végétaux. Par exemple les extraits de Galega sont nettement plus actifs que les extraits de Laitue.

3° Le mode de préparation et le vieillissement influent aussi sur le pouvoir hypoglycémiant. Les extraits préparés avec des plantes traitées préalablement par la neige carbonique se montrent plus actifs que ceux préparés avec des plantes préalablement traitées par l'alcool bouillant.

Après un an les extraits ont perdu une grande partie de leurs propriétés hypoglycémiantes.

4° Il faut rechercher le ou les principes hypoglycémians des extraits végétaux parmi les corps azotés. Le noyau gua-

nidinique participe certainement à l'action hypoglycémiante, peut-être même est-il le seul responsable de cette action.

5° Ayant été entraîné à étudier l'action des sucres par injection hypodermique sur la glycémie, nous avons pu mettre en évidence que les injections sous-cutanées de solutions sucrées provoquent un déséquilibre certain de la glycémie. Chez les lapins, ce déséquilibre se traduit le plus souvent par une hypoglycémie encore notable 17 à 42 heures après l'injection, et le fait est constant après injection de solution aqueuse de mannose; chez les chiens, l'hypoglycémie se produit plus rapidement.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ABEL (J. J.). Cristalline Insulin. *Proc. of the Nat. Acad. of Science*, 1926, **12**, p. 132.
- ABEL, GEILING, ROUILLER, BEL et WINTERSTEINER. Cristalline Insuline. *Journ of Pharm. and experim. Therap.*, mai 1927, **31**, p. 35.
- ABEL. Chemistry in relation to biology and medicine with especial reference to insulin and other hormones, 1927, **66**, p. 307.
- ALLEN (F. M.). Blueberry leaf extract. Physiologic and clinical properties in relation to carbohydrate metabolism. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1927, **89**, p. 1577.
- ALLES (G. A.). The comparative physiological action of some derivatives of guanidine. *J. of Pharm. and exp. Ther.*, 1926, **28**, p. 251.
- BART (C.). Action hypoglycémique des feuilles du mûrier. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **109**, p. 897.
- BAUDOUIN (A.). Les dosages des matières réductrices du sang. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1928, **10**, p. 977.
- BERTRAND (G.). Le dosage des sucres réducteurs. *Bull. Sc. Pharm.*, 1907, **14**, p. 7.
- BEST (C. H.), C. M. JEPHCOTT, D. A. SCOTT. Insulin in tissues other than the Pancreas. *American Journ. of Physiology*, 1932, **100**, p. 285.
- BISCHOFF (F.), N. R. BLATHERWICK, M. SAHYUN. Concerning the similarity of glukhorment and synthalin. *Journ. of biol. Chem.*, 1928, **77**, p. 467.
- BOIVIN (A.). Sur la non-identité de l'insulinoïde de levure et de l'insuline. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1930, **12**, p. 344.

- BOURQUELOT. Ferments solubles oxydants et médicaments
Journ. Pharm. Chim., 1896 (6^e s.), **4**, p. 481.
- BULGER (H. A.), F. M. SMITH, A. S. STEINMEYER. Milk sickness and the metabolic disturbances in White Snakeroot poisoning. *Journ. Am. Med. Assoc.*, 1928, **91**, p. 1964.
- BUTENANDT (A.) et H. JACOBI. Ueber die Darstellung eines krystallisierten pflanzlichen Tokokinins (Thelykinins) und seine Identifizierung mit dem α Follikelhormon. *Zeit. Physiol. Chem.*, 1933, **218**, p. 104-112.
- CARTLAND (G. F.), F. W. HEYL et E. F. NEUPERT. The hypoglycemic properties of White Snakeroot (*Eupatorium urticaefolium*). *Journ. of Amer. Pharm. Assoc.*, 1931, **20**, n° 5, p. 448.
- GAVRILA et E. CABA. L'action d'un composé polyméthylé de la guanidine sur la glycémie. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **96**, p. 1454-1455.
- CHABANIER et M. LEBERT. Intérêt pratique de la synthaline dans la thérapeutique du diabète. *Presse médicale*, 1927, **35**, n° 44, p. 690.
- COLLIP (J. B.). Glucokinin, I. *Journ. of biol. Chem.*, 1923, **56**, p. 513.
- COLLIP (J. B.). Glucokinin, II. *Journ. of biol. Chem.*, 1923, **57**, p. 65.
- COLLIP (J. B.). Glucokinin, III. *Journ. of biol. Chem.*, 1923-1924, **58**, p. 163.
- COUGH (J. F.). The toxic constituent of Richweed or White Snakeroot (*Eupatorium urticaefolium*). *J. Agr. Research*, 1927, **35**, p. 547.
- DALE (H.) et W. H. DUDLEY. An active constituent of the preparation called glukhormont. *British Medical Journal*, 1927, **2**, p. 1027.
- DEBOIS, J. DEFAUW et J. HOET. Sur le mécanisme d'action d'un dérivé polyméthylé de la guanidine. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **97**, p. 1420-1422.
- DONARD (E.) et H. LABBÉ. Sur l'existence dans les touraillons d'orge germée d'une substance ayant un pouvoir hypoglycémique et agissant d'une façon analogue à l'insuline. *C. R. Ac. Sc.*, 18 avril 1932, **194**, p. 1299.
- EDERER (S.). Beeinflussung des Blutzuckers durch einen peroral wirksamen Pflanzenextrakt. *Klinische Wochenschrift*, 1927, n° 2, p. 72.

- EPPINGER (H.), R. E. MARK et R. J. WAGNER. Weitere Beobachtungen über die Wirkung von aus Heidelbeerblättern hergestellten Präparaten (Myrthillin) auf lankreslose Hunde. *Klinische Wochensch.*, 1925, 4, p. 1870-1871.
- FLEURY (P.) et J. MARQUE. Technique pour le dosage du sucre sanguin par la méthode de BAUDOIN et LEWIN. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1929 (8^e s.), 10, p. 364.
- FRANK. Insulinersatzmittel. *Archiv für exp. Pathol. und Pharmak.*, 1928, 128 (annexe p. 33).
- FRANK (E.), M. NOTHMANN et A. WAGNER. Ueber die Guanidinhypoglykaemie. *Arch. für exp. Pathol. und Pharmak.*, 1926, 115, p. 55-63.
- FRANK (E.), M. NOTHMANN et A. WAGNER. Ueber synthetisch dargestellte Körper mit insulinartiger Wirkung auf den normalen und diabetischen Organismus. *Klinische Wochenschrift*, 1926, 45, p. 2100.
- FRANKE (M.), ST. MALCZYNSKI, B. GIEDOSZ et J. ONYSYMOW. Action hypoglycémiante d'un extrait de carottes. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, 115, n° 12, p. 1363-1366.
- GOTTSCHALK (A.). Ueber den Wirkungsmechanismus von Glykokinin aus Hefe auf den Stoffumsatz von Leberzellen. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 1924, n° 17, p. 358.
- HARTLEB (H. O.). Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Frage der peroralen Diabetesbehandlung mit insulinähnlichen pflanzlichen Stoffen. *Münchener medizinische Wochenschrift*, 1932, 79, p. 1795.
- HUTCHINSON (H. B.), W. SMITH, L. B. WINTER. Studies on carbohydrate metabolism on the preparation of antidiabetic hormone from yeast. *Biochem. Journ.*, 1923, 17, p. 683.
- HUTCHINSON (H. B.), W. SMITH, L. B. WINTER. Studies on carbohydrate metabolism of an antidiabetic hormone by the action of a bacillus. *Biochem. Journ.*, 1927, 17, p. 764.
- IBN EL BEITHAR. *Traité des simples*, livre I, n° 313, p. 244.
- JANOT (M.-M.) et J. LAURIN. Action hypoglycémiante des bulbes de *Allium Cepa* L. *C. R. Ac. Sc.*, 1^{er} décembre 1930, 191, p. 1098.
- JENSEN (H.), O. WINTERSTEINER et VINCENT DU VIGNEAUD. Stu-

- dies on crystalline insuline. *Journ. of Pharm. and exp. Ther.*, 1928, **32**, p. 367.
- JENSEN (H.), O. WINTERSTEINER et VINCENT DU VIGNEAUD. Studies on crystalline insuline. *Journ. of Pharm. and exp. Ther.*, 1928, **32**, p. 387.
- JENSEN (H.) O. WINTERSTEINER et VINCENT DU VIGNEAUD. Studies on crystalline insuline. *Journ. of Pharm. and exp. Ther.*, 1928, **32**, p. 397.
- KAUFMAN. Insulinartige Pflanzenextrakte. III. Weiteres über die Wirkung des Bohnenschalenextraktes (Phaseolin). *Zeitschrift ges. exp. Med.*, 1928, **60**, p. 285-288.
- KÖGL (F.). Die Chemie des Auxins und sein Vorkommen in Pflanzen und Tierreich. *Naturw.*, 1933, **21**, p. 17.
- LABBÉ (M.), R. BOULIN, M. PETRESCO. Hypoglycémie alimentaire précoce. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **109**, p. 419.
- LAURIN (J.). Action hypoglycémiant des bulbes de *Allium Cepa* L. *C. R. Ac. Sc.*, 18 mai 1931, **192**, p. 1289.
- LAWRENCE (R. D.). Diabetes mellitus treated with glukhorment. *British Medical Journ.*, 1927, **2**, p. 1184.
- LINK (K. P.), H. R. ANGELL, J. C. WALKER. The isolation of protocathechic acid from pigmented onion scales and its significance in relation to disease resistance in onions. *Journ. of biol. Chem.*, 1929, **81**, p. 369.
- MAISIN (J.), Y. POURBAIX, H. VASSILIADIS. Au sujet de l'action hypoglycémiant d'une infusion de germes d'orge. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **106**, p. 946.
- MARK (E. R.) et R. J. WAGNER. Ueber die Beeinflussung alimentares Hyperglykaemie normale Hunde durch orale Verabreichung von Extrakten aus Foliis Myrthille. *Klinische Wochenschrift*, 1925, **4**, p. 1692.
- MATAVULJ (P.) et CHAHOVITCH. Action d'un dérivé polyméthylé de la guanidine sur la glycémie chez le lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **97**, n° 30, p. 1305-1307.
- MÜLLER (H.) et H. REINWEIN. Zur Pharmakologie des Galegine. *Arch. für exp. Path. und Pharmak.*, 1927, **125**, p. 212-228.
- NEUBERG (C.) et GOTTSCHALK. Vorführung der Acetaldehydbildung durch Organe des Warmblüters im Vorlesungsversuche. *Klinische Wochenschrift*, 1923, n° 31, p. 1458.

- NOORDEN (C. VAN). Ueber eine neue, im Körper vorgebildete, antiglykosurisch wirkende Substanz (genannt Glukhorment). *Klinische Wochenschrift*, 1927, **22**, p. 1041.
- PATON (D. N.) et L. FINDLAY. The parathyroids. Tetania parathyreoopriva ; its nature, cause, and relation to ideopathic tetany. Part. IV: The etiology of the condition and its relationship to guanidin and methylguanidin intoxication. *Quarterly J. Exp. Physiol.*, 1916, **10**, p. 315.
- PENAU (H.) et H. SIMONNET. Précisions complémentaires sur l'étalonnage physiologique des préparations insuliniennes. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1924, **6**, p. 648.
- RATHERY (F.). Emploi de la synthaline dans le diabète. *Presse médicale*, 1927, **35**, p. 217.
- RATHERY (F.) et COSMULESCO. Les variations du sucre libre et protéidique chez les diabétiques à la suite d'ingestion de glucose avec ou sans insuline. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, **110**, p. 1264.
- RATHERY (F.), R. KOURILSKY et M^{me} S. GIBERT. Action de la décaméthylène-diguanidine sur la glycémie du chien dépancraté. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, p. 282-284.
- RATHERY (F.) et M^{me} LEVINA. Myrtille et diabète. *Bull. et Mémoires de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1928, **44**, p. 1758.
- RATHERY (F.), M^{me} LEVINA et M. MAXIMIN. Action d'un composé polyméthylé de la guanidine chez le sujet normal et chez le diabétique. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **96**, p. 939-941.
- REYNAUD (G.). Contribution à l'étude de la glycémie et du *Juglans regia*. *Thèse Doct. Médecine*, Lyon, 1932.
- REINWEIN (H.). Ueber die therapeutische Verwendbarkeit des Galegas bei Diabetiken. *Münch. Medizin. Wochenschrift*, 1927, **74**, p. 1794-1795.
- RYCHLIK. Sur la présence de corps à action hypoglycémiant dans la betterave. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, **116**, n° 26, p. 1135-1137.
- SPAETH (E.) u. S. PROKOPP. Ueber das Galegin. *Ber. d. d. chem. Gesel.*, 1924, **57**, p. 474.
- SPAETH (E.) u. W. SPITZY. Die Synthese des Galegins. *Ber. d. d. chem. Gesel.*, 1925, **58**, p. 2273.
- SAINT-RAT (L. DE) et J. RONFAUT. Sur le dosage de petites

- quantités de sucres réducteurs dans les liquides de l'organisme. *Bull. Sc. Pharm.*, 1920, **27**, p. 289.
- SHOYO SAKAGUCHI. Ueber eine neue Farbenreaktion von Protein und Arginin. *J. Biochem.* (Japan), 1925, **5**, p. 25.
- SHIPINER (L. B.). The action of Myrtiline in pancreatic insufficiency. *Amer. Journ. of Physiol.*, 1928, **84**, p. 396.
- SIMONNET (H.) et TANRET (G.). Sur les propriétés hypoglycémiantes du sulfate de galépine. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1927, **9**, p. 908.
- SIMONNET (H.) et G. TANRET. Sur les propriétés hypoglycémiantes du sulfate de galépine. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1927, **10**, p. 796.
- SIMONNET (H.) et G. TANRET. Sur les propriétés hypoglycémiantes du sulfate de galépine. *C. R. Ac. Sc.*, 1927, **184**, p. 1600.
- TANRET (G.). Recherches chimiques et physiologiques sur la graine de Galéga. *Thèse Doct. sc. naturelles*, Paris, juin 1917.
- TANRET (G.). Sur l'action hyperglycémiante du sulfate d'hordénine. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1933, **15**, p. 11.
- TOURNADE (A.) et MALMEJAC (J.). Hyperglycémie par injection intraveineuse de chlorhydrate d'hordénine. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **107**, p. 165-166.
- TROUILLET (H.). Humidité et cendres de certains extraits officinaux. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1929.
- UNDERHILL (F. P.) et N. R. BLATHERWICK. Studies in carbohydrate metabolism. *Journ. of biol. Chem.*, 1914, **18**, p. 87.
- WATANABE (C. K.). Studies in the metabolic changes induced by administration of guanidine bases. *Journ. of biol. Chem.*, 1918, **33**, p. 253.
- WATANABE (C. K.). Studies in the metabolic changes induced by administration of guanidine bases. *Journ. of biol. Chem.*, 1918, **34**, p. 51.
- WATANABE (C. K.). Studies in the metabolic changes induced by administration of guanidine bases. *Journ. of biol. Chem.*, 1918, **34**, p. 65.
- WATANABE (C. K.). Studies in the metabolic changes induced by administration of guanidine bases. *Journ. of biol. Chem.*, 1918, **34**, p. 73.

WENT (F. A.). Wuchstoff und Wachstum. *Rec. Trav. bot. néerl.*, 1928, **25**, p. 1.

WENT (F. A.). Die Bedeutung des Wuchstoffes (Auxin) für Wachstum, photo und geotropische Krümmungen. *Naturw.*, 1933, **21**, p. 1.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	7
PREMIERE PARTIE. — Travaux antérieurs relatifs à l'action hypoglycémisante des végétaux	11
DEUXIEME PARTIE. — Travaux personnels	33
I. Méthodes et techniques employées :	
Choix de l'animal	33
Prélèvement du sang	35
Analyse du sang	35
II. Etude de la glycémie et de ses variations chez un lapin à jeun	38
III. Etude de la glycémie et de ses variations chez un lapin traité après un jeûne préalable.....	40
A. Extraits végétaux	41
I. Oignons	42
II. Laitue	51
III. Vieia Sativa	53
IV. Galega	60
V. Orge	62
VI. Influence du vieillissement.....	64
B. Recherche de la partie active de ces extraits végétaux	66
I. Influence des lipides	67
II. Influence de la partie azotée	68
III. Influence des glucides	70
C. Essais de l'action de solutions de glucides purs sur la glycémie du lapin.....	73
I. Influence d'une solution de mannose-glucose	73
II. Essai sur la glycémie d'une injection de 5 cm ³ d'une solution de mannose à 26 gr. 50 %	74

III. Essai sur la glycémie d'une injection de 5 cm ³ d'une solution de glucose à 26 gr. 50 /	74
IV. Essai sur la glycémie d'une injection de 5 cm ³ d'une solution de lévulose à 26 gr. 50	75
V. Essai sur la glycémie d'une injection de 5 cm ³ d'une solution de saccharose à 26 gr. 50	75
VI. Contrôle de ces essais sur les chiens....	76
TROISIEME PARTIE. — Conclusions	79
Index bibliographique	81

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

1° L'INSULINE

2° LES COMPOSÉS PECTIQUES

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 22 Juin 1934.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

Ch. MAURAIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

